UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1954 — N° 101

ÉTUDE

DE

L'INHIBITION DE LA LACTATION

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES CHEZ LA RATE

Travail effectué au Laboratoire d'Anatomie générale et d'Histologie
de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 12 Juillet 1954

PAR

Christian-Louis DEDIEU

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

né à Bordeaux (Gironde), le 26 Août 1928.

Examinateurs de la Thèse :

- MM. MAYER, professeur ..... — *Président*
- SARIC, professeur ..... — *Juges*
- LEGER, maître de conférences agrégé ..... — *Juges*
- STOLL, chargé des fonctions de maître de conférences agrégé ..... — *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0102

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1954 – N° 101

ÉTUDE

DE

L'INHIBITION DE LA LACTATION

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES CHEZ LA RATE

Travail effectué au Laboratoire d'Anatomie générale et d'Histologie
de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 12 Juillet 1954

PAR

Christian-Louis DEDIEU

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

né à Bordeaux (Gironde), le 26 Août 1928.

Examinateurs de la Thèse :

MM. MAYER, professeur..... *Président*
SARIC, professeur.....
LEGER, maitre de conférences agrégé..... *Juges*
STOLL, chargé des fonctions de maitre de conférences agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J.TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE

	MM.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LENG-LÉVY / MORETTI / LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DEPAULIS
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGÈRE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI

Le Secrétaire principal de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MA FEMME

Témoignage de mon grand amour.

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES ET AU PERSONNEL
DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE

A TOUS MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUBREUIL

PROFESSEUR HONORAIRE D'ANATOMIE GÉNÉRALE ET D'HISTOLOGIE

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MESSIEURS LES PROFESSEURS

DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS PROFESSEURS

DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNERAL DE 1re CLASSE TABET

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

COMMANDEUR DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

OFFICIER DU MÉRITE MARITIME

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE CONSTANS

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE 1939-1945

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR R. STOLL

CHARGÉ DES FONCTIONS
DE MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ D'HISTOLOGIE
DOCTEUR ÈS SCIENCES

MONSIEUR LE DOCTEUR H. LEGER

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SARIC

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE
MÉDECIN DES HÔPITAUX

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MAYER

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE ET EMBRYOLOGIE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous a accueilli en son laboratoire et nous a inspiré le sujet de ce travail.
Nous lui en exprimons ici notre bien vive reconnaissance.

ÉTUDE DE L'INHIBITION DE LA LACTATION

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES CHEZ LA RATE

PLAN

Première partie. — Rappel histophysiologique sur la lactation.

I. — Phénomènes morphologiques.

A. — Morphogénèse de la glande mammaire.

1° Les différentes étapes.

2° Mécanisme et déterminisme.

B. — Développement expérimental par l'administration de substances morphogènes.

1° Administration d'œstrogènes.

2° Administration de progestérone.

II. — Phénomènes fonctionnels.

A. — La lactogénèse.

B. — La galactopoïèse.

C. — La vidange alvéolaire.

D. — Phase terminale de la lactation.

Deuxième partie. — Les facteurs hormonaux dans l'inhibition de la lactation.

I. — Historique.

A. — Expérimentation clinique.

1° Les œstrogènes.

2° Les androgènes.

B. — Expérimentation animale.

C. — Conclusions.

II. — Travaux personnels.

A. — Technique expérimentale.

B. — Critères utilisés pour l'appréciation de la galactopoïèse.

C. — Critères utilisés pour l'appréciation de l'état hormonal observé à la suite de l'administration d'hormones.

D. — Résultats.

Discussion des résultats.

Tableaux récapitulatifs des expériences.

Conclusions.

Bibliographie.

PREMIÈRE PARTIE

RAPPEL HISTOPHYSIOLOGIQUE SUR LA LACTATION

I. — PHÉNOMÈNES MORPHOLOGIQUES

A. — Morphogénèse de la glande mammaire

1° *Les différentes étapes*

La glande mammaire, glande holo-mérocrine du tégument externe, présente des modifications successives au cours de la vie dans le sexe femelle. Cette glande dérive du cordon mammaire primitif, de structure épiblastique, qui apparaît au deuxième mois de la vie intra-utérine chez la Femme. De ce cordon dérivent ensuite vingt à vingt-cinq cordons épidermiques qui se creuseront dans un stade ultérieur pour donner les canaux galactophores. Cette phase va persister jusqu'à la puberté. Chez la Souris, elle dure de huit à neuf semaines (Raynaud, 1947 [81]).

A la puberté, on assiste à une ramification considérable du système des canaux qui se coiffent chacun d'un petit renflement terminal (Geschickter, 1945 [35]).

Mais ce n'est qu'au cours de la première gestation que la glande mammaire va prendre son allure définitive. Le renflement terminal des galactophores se transformera en acinus, élément indispensable à la sécrétion, qui termine

toutes les plus fines ramifications des galactophores. A la fin du développement, on est en présence d'une glande tubulo-alvéolaire composée. Un groupe d'acini constitue le lobule mammaire, axé sur un conduit dit intralobulaire. Plusieurs lobules forment un lobe auquel se rattachent les conduits interlobulaires, et intralobulaires naissant eux-mêmes des conduits interlobulaires.

Il y a donc dans la glande mammaire deux systèmes : celui des canalicules, et le système lobulo-alvéolaire responsable de la sécrétion du lait. Entre chaque grossesse, la glande retrouve sa structure de repos et, à la fin de la vie génitale, les éléments nobles du parenchyme mammaire s'atrophieront définitivement.

2° *Mécanisme et déterminisme*

Avant d'aborder cette étude, rappelons brièvement les corrélations hormonales qui s'établissent chez la femelle durant sa vie génitale, en dehors de la grossesse. Ces phénomènes suivent un processus cyclique qui se reproduit à intervalles réguliers. Il s'agit du cycle génital qui comprend lui-même un cycle ovarien et un cycle des effecteurs des hormones ovariennes.

Le cycle ovarien, de durée variable avec les espèces (quatre jours chez la Souris, six jours chez la Rate, vingt-huit jours chez la Femme), se divise en une phase folliculaire où l'on assiste au mûrissement d'un ou de plusieurs follicules, et se traduisant dans l'organisme par la présence d'œstrogènes (celle-ci détermine le rut ou œstrus) ; après la rupture du follicule et l'expulsion de l'ovule apparaît la seconde phase, dite phase œstro-progestative. Elle est conditionnée par la présence d'un corps jaune dans l'ovaire, sécrétant la progestérone. C'est cette dernière hormone qui, en synergie avec l'œstrogène, prépare la muqueuse utérine pour une nidation éventuelle.

La glande mammaire, effecteur endocrine, va répondre

d'une façon particulière, au cours des différentes phases. La folliculine favorise la multiplication cellulaire du système canaliculaire, comme l'ont étudié sur le Rat, animal où la phase du corps jaune est très brève, Turner et Schulze en 1931 [100]. Au contraire, pendant la phase œstro-progestative, ce sont surtout les acini qui se développent. Les travaux de Bouin et Ancel, utilisant l'artifice de la pseudo-grossesse chez la Lapine, ont depuis longtemps mis en lumière l'action du corps jaune sur la glande mammaire, et la destruction précoce de ce dernier entraîne rapidement l'arrêt du développement et la régression du parenchyme mammaire. Le degré de développement mammaire est fonction de la durée du corps jaune. Relativement restreint au cours de la pseudo-grossesse de la Lapine, dont la durée n'est que de quinze jours (c'est-à-dire la moitié de la grossesse), il l'est beaucoup plus chez le Furet ou chez la Chienne, chez lesquels la pseudo-grossesse dure aussi longtemps que la grossesse.

Cependant, la véritable phase de préparation à la fonction essentielle de la glande mammaire qu'est la lactation, n'aura lieu que pendant la période de gravidité. Ce n'est, en effet, que durant la période de grossesse, que l'équilibre œstro-progestatif dure suffisamment longtemps pour conduire le parenchyme mammaire à son développement morphologique complet.

La gravidité se divise en deux périodes :

a) La progestation caractérisée par la migration de l'œuf fécondé dans les voies génitales et la préparation du nid utérin;

b) La gestation proprement dite, durant laquelle l'œuf évolue, fixé dans l'utérus, après l'ovo-implantation ou nidation utérine.

Ces deux phases sont dominées, au point de vue hormonal, par un équilibre entre l'œstrogène et la progestérone, responsables de l'évolution de la muqueuse utérine, du

silence myométral, des structures gravidiques de la muqueuse vaginale et du développement complet du parenchyme mammaire (Courrier, 1945 [18]; Mayer, 1953 [61]).

L'origine de cet équilibre a donné lieu à de nombreuses recherches. Durant la progestation, il est assuré par l'activité de l'ovaire; la persistance des corps jaunes est garantie par une hormone pituitaire (L. T. H.) dont l'intervention et la nature sont variables suivant les espèces. On peut admettre comme règle générale que l'ovaire portant les corps jaunes est indispensable à l'évolution normale de la progestation, et la castration durant cette période conduit inévitablement à l'arrêt de la grossesse.

Durant la gestation proprement dite, deux possibilités sont offertes suivant les espèces étudiées :

Chez la Lapine, les ovaires sont indispensables jusqu'au terme de la gravidité, et la castration à n'importe quelle époque de la gestation conduit à l'interruption de la grossesse et à la disparition de toutes les structures gravidiques, en particulier à l'arrêt de tout développement mammaire. Chez le Cobaye, la Femme, au contraire, l'évolution de la grossesse est compatible, à partir d'une certaine époque, avec l'absence des ovaires. Un équilibre hormonal voisin de celui de la gestation semble persister après castration, en particulier chez le Cobaye, si l'on en juge d'après l'état de la symphyse pubienne, des effecteurs utérins, vaginaux et mammaires. Ce phénomène pose évidemment le problème de l'origine extra-ovarienne de l'équilibre hormonal gestatif (Courrier, 1945 [18]; Mayer, 1953 [61]). La Rate présente un cas intermédiaire : la castration, dans cette espèce, est compatible avec l'évolution partielle de la grossesse, lorsque l'opération est pratiquée après le douzième jour, mais l'équilibre hormonal est modifié comme le démontrent les structures vaginale et mammaires. La glande mammaire, en particulier, présente lorsque la grossesse évolue malgré la castration, une abondante montée

laiteuse (Mayer et Canivenc, 1951 [62]) qui peut être supprimée par l'administration de progestérone et d'œstradiol (Canivenc et Mayer, 1951 [13]).

On peut admettre avec Klein, comme règle générale, que l'état gestatif de l'ovaire, en particulier la persistance du corps jaune, est déterminé par l'activité endocrine du placenta dans la deuxième partie de la grossesse (Canivenc, 1953 [12]). La disparition de l'intervention placentaire au moment de la mise bas provoque l'involution du corps jaune gravidique et la reprise du cycle ovarien.

Depuis, les travaux de Hammond, en 1926 [42], on décrit durant la grossesse, deux périodes dans le développement de la glande mammaire :

Dans une première phase, appelée phase cinétogène, on voit se former le système lobulo-alvéolaire. La folliculine et la progestérone collaborent à ce développement, et c'est donc l'équilibre hormonal gestatif qui règle ce mécanisme.

Dans la deuxième phase, qui ne débute que vers la fin de la grossesse, les alvéoles mammaires mis en place durant la phase précédente, commencent à se déplisser et à sécréter du colostrum. Ce début de sécrétion s'installe à des moments variables, suivant les espèces. Chez la Rate, elle apparaît à peu près deux jours avant la mise bas. Mais elle n'a rien de comparable avec la véritable montée laiteuse qui n'apparaît qu'à l'accouchement.

En résumé, on voit que, du point de vue hormonal, le développement de la glande mammaire est conditionné par un équilibre précis et constant de deux hormones principales : la folliculine et la progestérone.

Mais leur rôle fondamental ne doit pas faire sous-estimer celui que peuvent jouer d'autres glandes endocrines. Lorsqu'un organisme devient gravide, l'ensemble de ses corrélations hormonales est modifié; toutes concourrent à réaliser le maintien du fœtus *in utero* et le développement de la glande mammaire, pour assurer au nouveau-né son premier aliment.

C'est ainsi que la glande pituitaire semble essentielle dans la période de préparation glandulaire. Différentes expériences poursuivies sur la Rate (Selye, Collip, Thompson, 1935 [91]; Samuels, Reinecke et Petersen, 1941 [87]) et la Souris (Gardner, 1936 [34]; Lacassagne et Chamorro, 1939 [55]; Gomez et Turner, 1936 [39]; Desclin, 1939 [25]) ont montré que l'administration d'œstrogène et de progestérone ne provoque pas de développement mammaire chez l'animal hypophysectomisé. Ces résultats ont donné lieu à diverses théories concernant le rôle de la glande pituitaire. On peut, en effet, penser que cette glande, dont on connaît le rôle régulateur et stimulateur sur les diverses glandes endocrines, agit sur le parenchyme mammaire par l'intermédiaire de la thyroïde ou de la cortico-surrénale. Sans que l'on puisse nier la participation éventuelle de ces deux glandes à la construction du parenchyme mammaire, il semble néanmoins que la glande pituitaire ait une action plus spécifique. Celle-ci, pour les uns, intervient par son activité somatotrope (Reece et Leonard, 1941 [82]) ou métabolique (Astwood, Geschickter et Rausch, 1937 [5]); pour Gomez et Turner, 1937 [40], l'œstrogène agirait par l'intermédiaire d'un facteur pituitaire de croissance canaliculaire *(Duct growth factor)*, alors que l'association œstrogène-progestérone provoquerait l'élaboration d'un facteur de croissance alvéolaire *(Alveolar growth factor)*. S'il est très vraisemblable que la glande pituitaire intervient dans la phase de préparation morphologique de la glande mammaire, son action s'effectue vraisemblablement en collaboration avec les hormones ovariennes au niveau de l'effecteur mammaire.

En effet, les activités locales des hormones ovariennes, et en particulier des œstrogènes, sur la glande mammaire, le développement d'un quartier de la glande par onction du territoire correspondant avec des œstrogènes (Petersen, 1944 [78]; Speert, 1940 [95]), ne pourraient s'expliquer si les hormones ovariennes n'exercaient leur action que par

l'intermédiaire de la glande pituitaire; dans ce cas, en effet, toutes les glandes devraient se développer et non pas seulement le territoire traité.

Quoi qu'il en soit, qu'elles agissent en collaboration de facteurs pituitaires, thyroïdiens ou cortico-surrénaux, c'est-à-dire d'un véritable complexe hormonal, les deux hormones ovariennes, œstrogène et progestérone, restent les artisans du développement morphologique de la glande mammaire. On a donc été tenté d'essayer de réaliser le développement mammaire chez un organisme vierge par l'administration directe ou indirecte de ces hormones.

B. — Développement expérimental par l'administration de substances morphogènes

1° *Administration d'œstrogènes*

L'action des œstrogènes a été maintes fois mise à l'épreuve, et les résultats furent assez contradictoires. Nous savons que ces substances ont une action spécifique sur le système des canaux; or, la divergence des auteurs porte précisément sur la possibilité ou l'impossibilité d'obtenir un développement des acini avec les œstrogènes. Cette divergence d'opinion s'explique en partie par des conditions de travail différentes. Les résultats varient d'abord suivant les espèces étudiées. C'est ainsi que chez la Lapine, l'œstrogène ne provoque que la multiplication des canaux galactophores (Parkes, 1930 [76]), alors que chez le Cobaye, Nelson et Smelser, en 1933 [75], déclarent avoir pu réaliser avec les œstrogènes les développements canaliculaire et lobulo-alvéolaire. Beaucoup d'œstrogènes ont été utilisés par les chercheurs (benzoate d'œstradiol, stilbœstrol, hexœstrol, diénœstrol) par voie orale, sous-cutanée et intramusculaire. Il est à remarquer, toutefois, que les résultats obtenus varient avec les doses employées et la durée du traitement. Mais d'un autre côté de trop fortes quantités d'œstrogène inhibent la lactation en tarissant la sécrétion des hormones

lactogènes pituitaires (Folley, 1954 [31]). Ce même phénomène se reproduit également avec un traitement de longue durée.

De plus, on a constaté que, pour obtenir une réponse convenable sur l'effecteur mammaire avec l'administration d'œstrogènes, on était obligé de recourir à des doses plus fortes et à des traitements de plus longue durée chez le mâle que chez la femelle. On signale encore des variations dans les résultats avec les antécédents génitaux de l'animal expérimenté, en particulier les gestations antérieures qui ont déjà modifié pour leur part la glande mammaire. Il faut enfin considérer les différentes glandes mammaires chez le même animal expérimenté; toutes peuvent ne pas donner la même réponse histologique.

En résumé, on peut dire qu'à des doses moyennes les œstrogènes n'aboutissent qu'au développement du système canaliculaire de la glande mammaire. C'est à la progestérone qu'il appartient de provoquer le développement complet du parenchyme.

2° *Administration de progestérone*

Le développement lobulo-alvéolaire ne peut être obtenu avec la progestérone que si l'administration de cette dernière a été précédée de l'injection de folliculine. En effet, tous les essais qui n'ont pas tenu compte de cette imprégnation folliculinique de l'effecteur, ont été voués à l'échec, sauf peut-être ceux obtenus avec l'emploi de très fortes doses de progestérone (15 mg par jour par exemple) chez la Rate castrée (Selye, 1940 [89]). Les meilleures réponses mammaires ont été acquises avec l'administration des deux hormones agissant en synergie. Ainsi, Mixner et Turner, en 1943 [69], trouvent que, chez la Souris, le meilleur rapport hormonal est de :

$$\frac{\text{1 mg de progestérone}}{\text{240 U. I. de folliculine}}$$

De telles expériences ont été reproduites également chez la Rate par les facteurs lutéotrophiques (œstrogène ou prolactine) qui, prolongeant les corps jaunes cycliques dans cette espèce, réalisent une véritable pseudo-grossesse. Lorsque celle-ci est prolongée suffisamment par l'administration quotidienne du facteur lutéotrophique, le développement mammaire obtenu est semblable à celui d'une grossesse. De même Klein et Mayer, en 1945 [52] obtiennent un développement de la glande mammaire analogue à celui d'une fin de grossesse, en prolongeant les corps jaunes de pseudo-grossesse par des doses convenables d'œstrogènes qui agissent en synergie avec la progestérone libérée par le corps jaune.

L'opinion des auteurs diverge également pour l'action des androgènes sur le développement mammaire. La prégnéninolone stimulerait très faiblement ce développement, mais ne provoquerait aucune sécrétion, colostrale ou lactée (Mixner et Turner, 1941 [68]). D'autres progestéromimétiques ont donné des résultats semblables (substances du groupe corticostérone) (Courrier, 1942 [17]).

II. — PHÉNOMÈNES FONCTIONNELS

C'est en 1926 seulement que Stricker et Grueter découvrent dans le laboratoire de Bouin le rôle de l'hypophyse antérieure dans la montée laiteuse.

L'évolution de ces phénomènes fonctionnels se fait en trois étapes :

— D'une part, la montée laiteuse ou lactogénèse apparaissant essentiellement à la mise bas;

— D'autre part, l'entretien de la sécrétion lactée pendant une durée variable avec les espèces, ou galactopoïèse;

— Enfin, l'arrêt de la lactation.

A. — La lactogénèse

Etant donné que les corrélations organiques générales sont d'ordre nerveux ou hormonal, il est une question que l'on se pose tout de suite en abordant cette étude : le mécanisme de la montée laiteuse, est-il d'ordre nerveux ou d'ordre endocrinien ?

L'opinion actuelle tend à rejeter dans les mécanismes de la montée laiteuse, tout rôle positif du système nerveux, soit cérébro-spinal, soit sympathique. Cette opinion est fondée sur un grand nombre d'expériences dont certaines sont déjà fort anciennes (Goltz et Freusberg, 1876 [37]; Goltz et Ewald, 1896 [36]). La section des nerfs mammaires et même de la moelle épinière n'apporte aucun préjudice à la montée laiteuse. De même l'ablation des filets sympathiques est sans résultat. Enfin, Stricker, en 1929 [97], dans des expériences de transplantation, nous montre qu'une glande mammaire isolée de ses connections nerveuses continue son développement et se met à sécréter comme une glande en place. Tous ces faits nous montrent que le système nerveux n'exerce pas un contrôle indispensable dans la lactogénèse.

Au contraire, toutes les données actuelles concourent à assurer au mécanisme hormonal un rôle fondamental. Nombreuses sont les expériences qui montrent le rôle indispensable de l'hypophyse. L'ablation de cette glande, juste avant la période où doit se faire la montée laiteuse, empêche le phénomène d'apparaître. La contre-expérience, c'est-à-dire l'administration d'extraits pituitaires chez des animaux hypophysectomisés donne un résultat positif. L'hypophyse antérieure fournit donc un stimulus lactogène qui n'est autre que la prolactine ou mammotrophine isolée par Riddle et ses collaborateurs en 1933 [85], et depuis, étudiée par de nombreux auteurs, au point de vue chimique, activité, tests de mise en évidence, localisation. Le

même problème qui s'était posé pour la période de développement se pose également à propos des phénomènes de lactogénèse : la prolactine est-elle seule responsable de la montée laiteuse ou bien agit-elle en synergie avec d'autres principes ? Folley [31] considère actuellement la lactogénèse comme le résultat conjugué de plusieurs hormones de la glande pituitaire; en particulier, la corticotrophine agirait sur le parenchyme mammaire, par l'intermédiaire de la cortico-surrénale.

Le rôle de la prolactine ou du complexe pituitaire de la lactogénèse pose le problème de savoir pourquoi ces facteurs manifestent leur activité au moment de la mise bas, en d'autres termes, quels sont les facteurs d'inhibition de la lactogénèse au cours de la gestation ?

L'équilibre hormonal gestatif en est le facteur déterminant. En effet, chez la Rate, la castration peut être compatible avec l'évolution de la grossesse. Dans ce cas, la disparition de l'ovaire provoque une montée laiteuse extrêmement abondante (Mayer et Canivenc, 1951 [62]), et il suffit d'administrer dans ce cas une association hormonale de progestérone (2,5 mg) et d'œstrogène (50 U. I.) pour empêcher toute montée laiteuse après castration. Laquelle des deux hormones est essentielle dans ces phénomènes d'inhibition ?

Nelson, en 1936 [74], à la suite d'expériences faites sur le Cobaye, pensait que les œstrogènes étaient responsables de l'arrêt de la lactation pendant la deuxième période de la grossesse, car il n'obtint aucun résultat sur la montée laiteuse avec ces substances. Au contraire, Meites et Turner, ayant, en 1942 [66], effectué de nombreux dosages de prolactine dans la pituitaire, rejettent tout rôle inhibiteur des œstrogènes sur la montée laiteuse. D'autre part, Meites et Sgouris [65] ont, en 1953, provoqué un développement de la glande mammaire chez les Lapines castrées par un traitement synergique œstrogène + progestérone. Ce traitement a ensuite empêché le déclenchement de la sécrétion

lactée que les auteurs voulaient obtenir ultérieurement avec des injections de prolactine. L'administration de fortes doses de progestérone (5 mg par jour) chez la Rate gestante castrée, inhibe complètement la montée laiteuse (Canivenc et Mayer, 1951 [13]). Actuellement, on tend à penser que la progestérone pourrait être le véritable inhibiteur de la lactogénèse, ou tout au moins qu'elle pourrait agir synergiquement avec les œstrogènes dans cette inhibition.

Tout récemment, Folley (1954 [31]) vient de travailler sur un lot important de Chèvres vierges castrées. Il déclare que des doses importantes d'œstrogènes déterminent une croissance mammaire et une inhibition de la sécrétion à la fois; tandis que des doses moins élevées produisent toujours la croissance mammaire, mais avec, en plus, cette fois, une action lactogène importante. Et Folley poursuit : « nos expériences montrent, de plus, que l'effet lactogène de cette faible dose d'œstrogènes peut être complètement supprimé par l'administration simultanée de 100 mg de progestérone par jour ».

Il semble donc que la montée laiteuse, apparaissant peu de temps avant la mise bas et augmentant considérablement au moment de l'accouchement, soit due à l'involution du corps gestatif et à la chute du taux de progestérone. Mais il est possible qu'à ce phénomène passif (lactogénèse apparaissant par levée de l'inhibition progestéronique) collabore également un facteur actif, l'activité de l'œstrogène qui pourrait se manifester à la suite de la chute du taux de progestérone. En effet, l'œstrogène a le pouvoir de faire sécréter la prolactine par l'hypophyse, et Meites et Turner (1942 [66]) ont montré que le traitement aux œstrogènes cause toujours un accroissement de la teneur pituitaire en prolactine, alors que l'administration simultanée de progestérone empêche cette augmentation de la teneur en prolactine de la glande pituitaire. Pour expliquer les faits divergents observés au cours des expériences portant sur l'acti-

vité de l'œstrogène, Folley a émis la théorie du « double seuil ».

Quatre éventualités nous sont présentées :

1° Le taux d'œstrogène est trop bas et n'a pas atteint le seuil inférieur de stimulation pituitaire, et la glande mammaire ne répond pas;

2° Le seuil inférieur de stimulation est atteint, le taux d'œstrogène est suffisant et déclenche la sécrétion lactée, les acini sont déplissés;

3° Le taux d'œstrogène est plus élevé et atteint le seuil supérieur, la glande pituitaire est inhibée. La glande ne sécrète plus et les acini sont fermés;

4° Le taux d'œstrogène est plus bas que précédemment, mais il est situé entre la limite des seuils supérieur et inférieur. La glande sécrète et les acini sont déplissés.

Cette théorie permet d'expliquer en particulier pourquoi la sécrétion lactée ne s'installe pas pendant la durée de la grossesse; en effet, le taux élevé d'œstrogène inhiberait la sécrétion de la prolactine pituitaire (« taux d'inhibition »).

Enfin, le placenta maintient un équilibre gestatif composé essentiellement de progestérone et d'un taux assez élevé d'œstrogène. Ce dernier est supérieur au seuil d'inhibition pituitaire et empêche l'élaboration de prolactine. A l'accouchement, le taux d'œstrogène tombe dans une zone comprise entre le seuil d'inhibition et d'excitation pituitaire; l'excrétion de prolactine augmente et les alvéoles se mettent à sécréter.

Mais les phénomènes biologiques sont complexes. Il faut, surtout en hormonologie, considérer non seulement la glande hormonogène, mais également l'état de l'effecteur qui doit réagir à l'hormone libérée. C'est ainsi que, chez la Rate, la prolactine lactogène est également lutéotrophique; il est possible que l'une ou l'autre activité se manifeste suivant l'état de compétence de l'effecteur (corps jaune ou glande mammaire) (Mayer et Canivenc, 1951 [62]; Desclin, 1945 [24]). On peut ainsi se demander si, chez la Rate, la

glande mammaire ne se trouve pas en compétition avec les corps jaunes. L'action lutéotrophique de la prolactine se manifesterait durant la grossesse, alors que la glande mammaire non développée est encore incompétente. L'action lactogène apparaîtrait au moment où la glande mammaire est suffisamment développée et où le corps jaune involue.

B. — La galactopoïèse

Dans l'entretien de la lactation, à l'encontre de ce que nous avons vu pour la lactogénèse, le rôle du système nerveux est important. L'étude de la galactopoïèse comporte, d'une part, celle de la sécrétion lactée au niveau des acini mammaires; d'autre part, la vidange des alvéoles de leurs produits de sécrétion et l'évacuation du lait dans les canaux galactophores, phénomène qui permet à l'acinus de reprendre le travail sécrétoire.

Les deux aspects sont réglés par des réflexes neuro-endocriniens dans lesquels intervient le complexe hypophyso-pituitaire.

Le système nerveux constitue l'un des facteurs intervenant dans les réflexes neuro-endocriniens qui régissent la galactopoïèse. Un réflexe neuro-endocrinien se décompose en trois chaînons :

a) Un chaînon ascendant nerveux comprenant des récepteurs de l'excitation et des voies centripètes nerveuses;

b) Un centre réflexe de nature glandulaire libérant une ou plusieurs hormones;

c) Un chaînon descendant hormonal comportant la voie centrifuge humorale et l'effecteur hormonal.

1° *Le réflexe neuro-endocrinien de la sécrétion mammaire. Le chaînon ascendant nerveux du réflexe.*

Considérons tout d'abord les récepteurs sensoriels qui sont à la base de ce chaînon. Le rôle de la succion mamelonnaire ou de la traite artificielle est bien connu. On sait,

de plus, que cette succion excite des récepteurs sensoriels dans le mamelon. Mais la seule vidange des acini ne suffit pas à expliquer l'entretien de la sécrétion lactée (Selye, 1934 [88]). En effet, des Rates allaitant peu de petits, possèdent des glandes mammaires qui ne sont pas excitées par la succion; ces glandes involuent (Weichert, 1942 [104]), mais beaucoup moins rapidement que les glandes d'animaux séparés de tous leurs petits. De même la ligature unilatérale des canaux galactophores principaux (opération permettant la succion mais sans vidange des acini) combinée avec la résection de l'autre côté des mamelons (succion et vidange impossibles), maintient pendant un temps la sécrétion lactée et retarde l'involution du parenchyme mammaire. On peut dire, en définitive, que l'ensemble des glandes réagit à l'excitation localisée au niveau de quelques-unes; les mamelons sont pourvus de nombreuses terminaisons nerveuses de types divers (Keiffer, 1940 [51]).

Des différents récepteurs sensoriels partent des voies nerveuses centripètes qui transmettent au centre pituitaire l'excitation recueillie à la périphérie. Le système sympathique ne semble pas y être représenté, comme l'ont montré Cannon et Bright en 1931 [14], en en pratiquant l'ablation. Au contraire, l'influx nerveux centripète semble emprunter la moelle épinière, comme le démontrent les expériences d'Ingelbrecht, en 1939 [46], qui a pratiqué des sections de la moelle à différents étages chez des animaux possédant plusieurs paires de mamelles (Rat).

L'influx nerveux semble atteindre le complexe hypophyso-pituitaire, soit par les voies sympathiques, empruntant le chemin des vaisseaux, soit par la tige hypophysaire. Le rôle de cette dernière voie a été mis en évidence par divers auteurs (Herold, 1939 [45]; Desclin, 1940 [23]; Jacobson et Westman, 1945 [47]) qui ont sectionné la tige hypophysaire, opération qui tarit rapidement la lactation. Pour d'autres auteurs (Dempsey, 1940 [22]) et pour d'autres espèces, en particulier l'espèce humaine, il semble que les

influences sympathiques ou psychiques jouent un rôle important dans l'entretien de la sécrétion lactée (Dandy, 1940 [21]). Quoi qu'il en soit, la nature et la localisation de ces terminaisons nerveuses ont donné lieu à de nombreuses discussions (Harris, en 1947 [43]), les uns admettant une innervation des cellules de la glande pituitaire, les autres un mécanisme de transmission neuro-hormonale.

2° *Le centre réflexe glandulaire*

L'influence prépondérante de la glande pituitaire, pour la lactogénèse, est au moins aussi importante dans le maintien de la sécrétion lactée. L'hypophysectomie pratiquée pendant la période de l'allaitement conduit en général à une cessation rapide de la lactation chez la plupart des espèces (Selye et ses collaborateurs, 1933 [90]; Nelson, 1935 [73]; Turner, 1935 [98]). L'administration d'extraits antéhypophysaires totaux à un animal hypophysectomisé maintient la galactopoïèse tandis que la prolactine purifiée n'en est pas toujours capable (Folley et Young, 1950 [32]). Si la mise en circulation de la prolactine par l'hypophyse, en réponse à la succion mamelonnaire, suffit à maintenir la galactopoïèse dans beaucoup de cas (Selye, 1934 [88]), on pense actuellement que les autres hormones métaboliques de la pituitaire antérieure jouent aussi leur rôle, et en particulier l'A. C. T. H. qui intervient indirectement grâce à son action sur la corticosurrénale dont le rôle est loin d'être négligeable. En effet, Cowie, en 1952 [20], montre que des doses importantes de cortisone et de corticostérone arrivent généralement à maintenir la sécrétion lactée chez l'animal hypophysectomisé.

En résumé, nous nous trouvons en présence d'un complexe galactopoïétique dont la prolactine constitue sans doute l'élément majeur, et le problème rejoint celui esquissé pour le développement du parenchyme mammaire et la lactogénèse. La sécrétion de ce complexe et son excrétion sont assurées par la succion des mamelons.

3° *Le troisième chaînon du réflexe qui entretient la sécrétion lactée est de nature humorale*

La prolactine ou le complexe galactopoïétique est transporté par les vaisseaux jusqu'à l'effecteur. Des expériences utilisant la greffe d'un fragment de parenchyme mammaire en un endroit quelconque du corps ont montré que ce fragment était aussi bien apte à la sécrétion qu'une glande laissée en place. Ce qui démontre bien que c'est par voie humorale que le principe actif atteint l'effecteur. Enfin, la prolactine a été retrouvée dans le sang circulant (Leblond, 1936 [57]) et l'urine de Femme allaitante (Turner et Meites, 1941 [99]). La prolactine agit très vraisemblablement sur la cellule alvéolaire elle-même, comme le montre l'expérience de Lyons, 1937 [59] qui obtient une sécrétion lactée localisée dans une seule glande mammaire dans laquelle il avait préalablement injecté, par les galactophores, de la prolactine.

Les cellules des acini mammaires vont alors présenter des modifications de forme et de structure et passer par trois phases successives durant la lactation (Heidenhain, 1880 [44]; Grynfelt, 1936 [41]) :

a) Une phase de sécrétion, où l'on voit se développer dans la cellule le chondriome et l'appareil de Golgi, ainsi que les enclaves lipidiques et protidiques;

b) Une phase d'excrétion où l'on assiste à la décapitation des pôles apicaux des cellules;

c) Enfin, une phase de réparation, où la cellule, beaucoup plus basse, va reconstituer son pôle apical et se préparer à un nouveau cycle (sécrétion holo-mérocrine).

C. — La vidange alvéolaire

1° *Importance de la vidange*

Cette importance est considérable, car c'est elle qui commande en partie les phénomènes de sécrétion chez des Rates dont certaines glandes mammaires seulement sont

tétées; la prolactine ne peut entretenir la lactation dans les glandes non vidées (Weichert, 1942 [104]). De plus, la stagnation du lait dans les alvéoles altère sa qualité. La suspension de la traite, enfin, fait apparaître du colostrum, et le colostrum naturel observé en fin de grossesse est, pour Petersen (1944 [78]), le résultat de l'accumulation du lait dans les alvéoles non évacués.

2° *Mécanisme de la vidange*

On admet actuellement que cette vidange est soumise à un réflexe neuro-endocrinien. Le chaînon ascendant en est nerveux, tandis que la post-hypophyse constitue le centre réflexe, le chaînon descendant étant d'ordre humoral (Petersen, 1944 [78]). L'administration d'extraits post-hypophysaires à des Rates hypophysectomisées facilite beaucoup l'entretien de la lactation (Gomez, 1940 [38]). De même chez les animaux laitiers, l'injection de ces extraits amène un supplément de lait après la traite, facilitant l'évacuation des acini et des galactophores (Miller et Petersen, 1941 [67]). Quelle est la nature spécifique du principe actif ? Est-ce l'ocytocine, la pitressine ou d'autres substances post-hypophysaires ? Les auteurs ne se sont pas encore mis d'accord. Il n'en demeure pas moins que le rôle de la post-hypophyse, dans la vidange alvéolaire, est maintenant démontré. Son action se manifeste sur les cellules en panier, myoépithéliales, péri-acineuses et sur les canaux interlobaires.

D. — Phase terminale de la lactation

L'arrêt physiologique de la lactation s'observe lorsqu'on interrompt le réflexe neuro-endocrinien en pratiquant le sevrage. L'arrêt du mécanisme de la sécrétion se fait donc en même temps que celui de la vidange alvéolaire. Williams, en 1942 [106], qui a étudié ces processus chez la Souris, aboutit aux conclusions suivantes : « la régres-

sion du parenchyme mammaire est plus rapide lorsqu'on enlève les petits à la naissance que lorsque le sevrage a lieu pendant la lactation; et dans le cas seulement de sevrage précoce, la sécrétion persiste encore un certain temps, alors que la vidange ne s'effectue déjà plus. Le lait est résorbé progressivement en passant par un stade colostral ».

Quant à l'arrêt expérimental de la lactation, il fait l'objet de tout le chapitre suivant.

DEUXIÈME PARTIE

LES FACTEURS HORMONAUX DANS L'INHIBITION DE LA LACTATION

I. — HISTORIQUE

A. — Expérimentation clinique

1° *Les œstrogènes*

D'après ce que nous savons sur le rôle de la folliculine dans la sécrétion lactée, des auteurs ont été tentés déjà depuis de nombreuses années d'expérimenter les substances œstrogènes pour obtenir un arrêt de la lactation. J. Barnes, en 1947 [6], rappelle dans un historique les tout premiers chercheurs qui se sont attachés à ce problème. Il s'agit de Sawiski, en 1935, et de Koffmann, en 1937 [6].

Ensuite, les différents œstrogènes utilisés furent aussi nombreux que variés. Parmi les œstrogènes naturels, nous trouvons le benzoate d'œstradiol, seul ou en association avec le propylène-glycol ou l'œstrone, et l'œstrone employée seule. La gamme des œstrogènes de synthèse est plus riche : un des plus fréquemment employés est le stilbœstrol et son dérivé, le diéthyl-stilbœstrol; quant au diénœstrol, J. Barnes, en 1942 [7], publie les premiers résultats cliniques sur son activité. L'auteur compare cette activité à celle du

diéthyl-stilbœstrol et à celle de l'hexœstrol, et conclut que le diénœstrol est au moins dix fois plus actif que le diéthyl-stilbœstrol ou l'hexœstrol. Ensuite, nous trouvons le triphénylchloro-éthylène, le distilbène, l'éthinyl-œstradiol, l'octofolline, l'hexœstrol seul (sous sa forme de dipropionate) ou en association avec la progestérone, enfin l'acide allélonique et l'acide diméthyléthylallénolique.

Voyons maintenant les résultats obtenus par les auteurs qui considèrent les œstrogènes comme de bons inhibiteurs de la lactation.

En 1938, Foss et Phillips [33] emploient le benzoate d'œstradiol à la dose totale de 10.000 U. I. et obtiennent des résultats satisfaisants dans 62 % des cas, tant pour l'arrêt de la sécrétion lactée que pour la sédation des phénomènes douloureux mammaires.

La même année, Lehmann [58] injecte dans les premières vingt-quatre heures suivant l'accouchement, 100.000 U. I. de benzoate d'œstradiol et arrive ainsi à inhiber la lactation dans 91 % des cas. Mais l'auteur remarque que, une fois la sécrétion établie, 200.000 U. I. sont nécessaires pour voir se produire l'arrêt dans 89 % des cas, et 150.000 U. I. ne donnent de résultats que dans la moitié des cas.

Jeffcoate, en 1939 [48], donne de l'œstrone *per os* aux doses de 2 à 6 mg par prises progressivement décroissantes pendant trois jours, quarante-huit heures après l'accouchement. Mais il lui est fréquemment nécessaire, pour obtenir le résultat désiré, d'adjoindre un supplément représenté par du benzoate d'œstradiol en injection à la dose de 1 à 2 mg.

A la même époque, Wenner et Joel [105] administrent du stilbœstrol *per os* chez la Femme, le lendemain de l'accouchement, et dans tous les cas déclarent obtenir le tarissement de la sécrétion lactée.

Toujours en 1939, Macpherson et Robertson [60] démontrent les propriétés œstrogéniques du triphénylchloro-éthylène et obtiennent de bons résultats (66 % des cas) avec ce corps pour des doses variant de 500 à 1.500 mg.

En 1942, Diddle, Nagyly et Sells [27] améliorent leurs résultats en adjoignant aux œstrogènes naturels du propylène-glycol qui ne montre aucun effet toxique sur les sujets.

Kurzrok, Birnberg et Livingston, en 1942 [53], administrent de l'éthinyl-œstradiol *per os* pendant les trois ou quatre premiers jours du *post-partum*. Avec 1,5 mg par jour, les auteurs ont des résultats moyens, mais avec des doses allant de 1,5 mg par jour à 2,4 mg, ils affirment pouvoir empêcher la montée laiteuse de s'installer.

La même année, Moir [70] emploie le triphénylchloroéthylène sur 50 cas. La dose administrée est de 500 mg par jour pendant trois jours. Ce produit, *per os,* lui donne d'excellents résultats dans le cas de lactation non encore installée. Dans les mêmes conditions, Bromberg [10] se montre affirmatif avec le stilbœstrol à des doses allant de 275 à 445 mg.

En 1943, Murphy [72] emploie l'octofolline à raison de 5 mg quatre fois par jour pendant les quatre premiers jours du *post-partum,* et Fields, en 1945 [30], reconnaît au stilbœstrol une activité encore plus grande malgré la succion concomitante une fois la sécrétion installée.

Courrier, Horeau et Jacques, en 1947 [19], étudient alors un nouvel œstrogène de synthèse fort important dérivant d'acide hydroxy-naphtyl-B-propionique; ils appellent ce corps acide allénolique pour rendre hommage au biologiste américain Allen. Trois injections de 0,75 mg, faites avec ce produit, chez la Femme, leur donnent à plus courte échéance de meilleurs résultats que ceux obtenus avec le distilbène sur le tarissement de la sécrétion lactée.

L'année suivante, Van den Driessche [102] reprend les expériences des auteurs précédents avec l'acide diméthyl-éthylallénolique. Il procède au lendemain de l'accouchement, soit *per os,* soit par injections intramusculaires. Dès le deuxième jour, il note une diminution très sensible de la tension douloureuse des seins. Au quatrième jour, la sécrétion se tarit progressivement et définitivement. Il remarque

toutefois que le traitement par ampoules (2,25 mg au total) est plus efficace que celui par comprimés.

En 1948, Romani et Recht [85] obtiennent un blocage de la lactation par les œstrogènes en association avec la progestérone, dans le rapport de 2,5 mg d'hexœstrol pour 10 mg de progestérone. Ils font remarquer que la progestérone administrée seule est sans effet, mais qu'associée aux œstrogènes, elle renforce considérablement l'action de ces derniers. D'autre part, cette association permet de n'observer aucun trouble secondaire au traitement.

Considérons à présent les auteurs qui refusent aux œstrogènes le pouvoir d'inhiber la lactation.

En 1938, Adrian [4] utilise 20.000 unités de benzoate d'œstradiol et répète cette dose pendant deux jours. Il déclare que la tension douloureuse disparaît ainsi, mais que dans 43 % des cas la galactopoïèse persiste.

Muckle, en 1940 [71], employant le stilbœstrol, obtient un tarissement initial avec 5 mg trois fois par jour, mais trouve une lactation définitivement installée par la suite dans 40 % des cas. Il est obligé de poursuivre le traitement très longtemps pour avoir un faible pourcentage d'arrêt définitif.

La même année, Connaly, Dann, Reese et Douglass [16] étudient l'action du stilbœstrol sur 200 accouchées et ne constatent, au point de vue clinique, aucun effet toxique, même avec des doses élevées. Ils trouvent que la date du commencement de la lactation est retardée dans le cas où le stilbœstrol a été administré tôt; cependant, ils ne signalent aucune réussite totale si ce n'est sur les phénomènes de congestion douloureuse mammaire.

Abarbanel et Goodfriend, en 1940 [2], montrent dans une étude portant sur 315 Femmes, que des doses allant jusqu'à 1.000 mg de stilbœstrol peuvent être très bien tolérées. Ils pensent que ce produit n'empêche pas l'installation de la montée laiteuse de se produire, et, avec des doses de 500 mg, n'arrête pas une lactation établie pourvu que le

stimulus représenté par la succion du nourrisson soit présent. De même, Brown et Grant, en 1944 [11], ne reconnaissent au stilbœstrol qu'une seule efficacité : celle d'arrêter les phénomènes douloureux mammaires.

Enfin, en 1948, Vandevelde [101] administre du diénœstrol et du diéthyl-stilbœstrol à des Femmes pendant la montée laiteuse. L'auteur conclut d'une façon formelle que les œstrogènes n'exercent aucune action spécifique dans l'inhibition de la lactation.

2° *Les androgènes*

Ce sont les substances androgènes qui constituent le deuxième grand groupe de produits utilisés dans le domaine qui nous intéresse. En effet, Kurzrok et O'Connell, en 1938 [54], obtiennent des résultats moyens en employant pour la première fois le propionate de testostérone. Puis d'autres auteurs se sont adressés, outre cette dernière substance, à la méthyl-testostérone et à l'hexahydro-benzoate de testostérone à action retard. Voyons tout de suite les auteurs qui attribuent une efficacité inhibitrice sur la montée laiteuse à ces substances.

En 1940, Siegler et Silverstein [93], Birnberg, Kurzrok et Klor [9] prétendent, d'après leurs travaux, que la testostérone donne de très bons résultats comparativement avec ceux obtenus par le stilbœstrol, ce dernier corps provoquant des douleurs secondaires et une augmentation de la sécrétion lochiale. Cependant, Diddle, en 1941 [26], accorde à ces deux produits une efficacité similaire en notant néanmoins à deux reprises un *post-partum* anormal chez des Femmes traitées au stilbœstrol.

Rutherford, en 1942 [86], travaille sur trois groupes comprenant chacun douze Femmes. Le premier groupe ne reçoit rien (groupe témoin). Au second, l'auteur administre 10 mg de stilbœstrol par jour pendant douze jours. Le troisième groupe reçoit 10 mg de méthyltestostérone *per os*

également pendant les douze premiers jours du *post-partum*. Le pourcentage de réussite (85 %) obtenu dans ce groupe emporte la conviction de l'auteur. D'autre part, des biopsies de l'endomètre lui montrent que la restauration de celui-ci est hâtée par le stilbœstrol et retardée par la méthyltestostérone.

La même année, Lass [56] emploie la méthyltestostérone *per os*, à la dose totale de 300 mg sur une période de trente-six heures, trente-six heures après l'accouchement. Il obtient dans de nombreux cas une inhibition complète avec une dose de 30 mg trois fois par jour pendant trois jours, et la réussite se chiffre par 23 cas sur 25.

En 1942, Jeppson, Kasabach et Kanter [49] n'accordent qu'une faible activité au propionate de testostérone en ce qui concerne la prévention de l'engorgement douloureux mammaire. Quant à la lactation, ces auteurs attribuent aux œstrogènes et à la testostérone une activité inhibitrice semblable.

Toujours en 1942, Duckman et Turino [29] emploient la testostérone à la dose totale de 150 mg, soit cinq fois 30 mg par jour, en commençant le quatrième jour du *post-partum*. Ils obtiennent des résultats décisifs dans 88 % des cas.

Enfin, tout récemment, en 1954, Dodek, Friedman, Soyster et Marcellus [28] inhibent la montée laiteuse par un androgène retard administré dès l'accouchement. Il s'agit de l'hexa-hydro-benzoate de testostérone. Ces auteurs pratiquent une injection unique de 100 mg et déclarent : « ... c'est une méthode suffisamment efficace et satisfaisante à adopter pour éviter la montée laiteuse et réduire au minimum l'intensité et la durée de la douleur causée par l'engorgement mammaire chez les mères qui n'allaitent pas. Les résultats sont meilleurs que ceux obtenus jusqu'à ce jour avec les œstrogènes et les autres androgènes ».

Cependant, plusieurs auteurs se sont montrés adversaires des androgènes dans l'inhibition de la lactation. En particulier, en 1939, Abarbanel [1], utilisant le propionate de

testostérone, à la dose totale de 10 mg (5 mg par voie intramusculaire et 5 mg par voie sous-cutanée une heure après), refuse aux androgènes tout rôle inhibiteur dans l'installation de la montée laiteuse. De plus, il n'obtient une sédation de la douleur mammaire qu'à la condition de conserver la succion du nourrisson.

B. — Expérimentation animale

On connaît peu de données expérimentales sur les petits animaux de laboratoire. En constatant une baisse sérieuse de la sécrétion lactée, Reece et Mixner, en 1939 [83], montrent que l'administration de testostérone, chez la Rate, augmente la quantité d'hormone lactogénique dans l'hypophyse antérieure, dans la proportion de 40 % après un traitement de quinze jours. De même Rakoff, Paschkis et Cantarow, en 1947 [80], considèrent le diénœstrol comme très efficace. Ils concluent que ce corps est un œstrogène supérieur au diéthyl-stilbœtrol en ce qui concerne le freinage de la sécrétion anté-hypophysaire, car le diénœstrol montre plus d'efficacité sur le développement de l'endomètre et de la muqueuse vaginale.

C. — Conclusions

D'une part, Barsantini, Masson et Selye, en 1946 [8], nous expliquent que les œstrogènes possèdent une action excito-sécrétoire nette sur le corps jaune et augmentent la production de progestérone, et ils nous font remarquer, d'autre part, qu'il existe un rapport entre l'action lutéinisante des œstrogènes et leur faculté d'inhiber la lactation. Meites et Turner, en 1942 [66], affirment que la diminution de la sécrétion lactée due à l'administration d'œstrogènes est obtenue grâce à une baisse de la sécrétion d'hormones antépituitaires autres que l'hormone lactogénique qui, elle, au contraire, reste bloquée dans l'hypophyse antérieure.

Pour arriver à inhiber la lactation, les auteurs ont été

amenés à utiliser des doses variables de produits, mais souvent très importantes, et bien que Connaly, en 1943 [15], fasse remarquer que le stilbœstrol est très efficace pour faire descendre la courbe de température au cours du *post-partum,* par diminution de la vascularisation de l'utérus, on peut se ranger à l'avis de Mayer et Klein qui déclarent, en 1949 [63] : « Quoi qu'il en soit, on ne peut s'empêcher d'être effrayé par les doses employées en clinique par certains auteurs ».

Pour arriver à une bonne inhibition, le moment du début du traitement est très important. Il faut que la lactation ne soit pas encore bien établie. En effet, Meek et Murby [64], en 1944, concluent que l'administration des œstrogènes est bien tolérée et donne de bons résultats, si en particulier on administre ceux-ci avant tout début de sécrétion lactée. De même, Walsh et Stromme, en 1944 [103], donnant sur 190 cas 20 mg de stilbœstrol à doses décroissantes pendant trois jours, obtiennent de bons résultats pour une lactation non encore commencée, et des résultats beaucoup moindres une fois la sécrétion installée. C'est, enfin, l'avis de J. Barnes, en 1947 [6], qui pense que les œstrogènes de synthèse ou naturels ont une activité dans l'arrêt expérimental de la lactation, mais que leur chance de succès est surtout très grande lorsqu'ils sont administrés tôt après l'accouchement, et à des doses progressivement décroissantes.

Un autre facteur de la réussite est représenté par la durée du traitement. C'est ainsi que Prescott et Basden, en 1944 [79], employant une seule injection intramusculaire de 12,5 mg de dipropionate d'hexœstrol pendant les trois premiers jours de l'accouchement, déclarent qu'une fraction importante (34 % des cas) nécessite un traitement prolongé.

Le rôle important de la succion mamelonnaire a été mis en évidence par les travaux d'Abarbanel et Klein, en 1941 [3]. Ces auteurs donnent du stilbœstrol à trois groupes de

Femmes, au nombre de 50 sujets dans chaque groupe. Dans le premier, qui se compose de Femmes en état de lactation normale, aucun résultat n'est noté. Dans le second groupe, le stilbœstrol est donné du troisième au dixième jour, suivant l'accouchement, et les auteurs constatent que l'installation de la lactation n'est pas modifiée à condition que le nourrisson tète sa mère. Dans le troisième groupe, où ces derniers sont séparés de leur mère, le stilbœstrol est actif dans 87 % des cas.

Enfin, en 1941, Stewart et Pratt [96] font remarquer la différence qu'il y a entre la sédation de l'engorgement douloureux mammaire et l'inhibition de la lactation proprement dite. Le stilbœstrol, les œstrogènes naturels, la testostérone peuvent tous prévenir la fluxion mammaire sans arrêter pour cela la montée laiteuse.

En résumé, nous pouvons dire que les substances précédement étudiées, ont une efficacité sous certaines conditions. En particulier, il faut qu'elles soient administrées sitôt l'accouchement, suivant des doses bien étudiées, mais il faut aussi que les nourrissons ne contribuent pas à entretenir la lactation en tétant leur mère. Cependant, les substances les plus actives restent les œstrogènes de synthèse (en particulier l'acide diméthyl-éthyl-allénolique) et le propionate de testostérone.

Nomenclature des produits utilisés dans notre expérimentation

Benzo-gynœstryl (benzoate d'œstradiol).	Roussel.
Novestrine (acide diméthyl-éthyl-allénolique).	Grémy.
Lutogyl (progestérone).	Roussel.
Perandrone (propionate de testostérone).	Ciba.
Percortène (acétate de désoxycorticostérone).	Ciba.
Frénantol (paraoxypropiophénone),	Laroche-Navarron,

II. — TRAVAUX PERSONNELS

A. — Technique expérimentale

Les expériences ont été poursuivies sur des Rates de souche Wistar pesant entre 150 et 220 g, allaitant un nombre variable de petits. Les animaux témoins et expérimentés ont été pesés tous les jours, ainsi que leur portée; le poids de la mère et le poids moyen des petits notés :

$$\frac{\text{Poids de la portée}}{\text{Nombre de petits}}.$$

Une courbe de l'évolution du poids des mères et de la croissance pondérale des petits a été établie pour chacun des animaux.

Les Rates expérimentées ont été divisées en 8 lots recevant chacun, par voie intramusculaire, un produit différent. Les animaux ont été injectés de quantités variables de produits expérimentés et à des moments différents de la lactation.

1° Lot I : benzoate d'œstradiol.

Groupe A : 6 animaux. Injection intramusculaire quotidienne du premier au quinzième jour de la lactation, respectivement de 1.000, 500 et 100 U. I.;

Groupe B : 6 animaux. Même traitement du sixième au dix-huitième jour de la lactation.

2° Lot II : acide diméthyl-éthyl-allénolique.

Groupe A : 6 animaux. Du premier au quinzième jour de la lactation, respectivement 0,05 mg, 0,025 mg et 0,005 mg;

Groupe B : même traitement sur 6 animaux, du sixième au dix-huitième jour de la lactation.

3° Lot III : progestérone.

Groupe A : 2 animaux. Du premier au quinzième jour, 10 mg par jour;

Groupe B : même traitement sur 2 animaux, du sixième au dix-huitième jour de la lactation.

4° Lot IV : testostérone (propionate de).

Groupe A : 2 animaux. Du premier au quinzième jour de la lactation, 10 mg par jour;

Groupe B : même traitement sur 2 animaux, du sixième au dix-huitième jour de la lactation.

5° Lot V : D. O. C. A. (acétate de désoxycorticostérone).

Groupe A : 2 animaux. Du premier au quinzième jour de la lactation, 5 mg par jour;

Groupe B : même traitement sur 2 animaux, du sixième au dix-huitième jour de la lactation.

6° Lot VI : D. O. C. A. (acide diméthyl-éthyl-allénolique).

Groupe A : 2 animaux. Du premier au quinzième jour de la lactation, 5 mg de D. O. C. A. + 0,025 mg d'acide diméthyl-éthyl-allénolique;

Groupe B : même traitement sur 2 animaux, du sixième au dix-huitième jour de la lactation.

7° Lot VII : para-oxypropiophénone.

Un seul groupe : 4 animaux. Du sixième au dix-huitième jour de la lactation, 10 mg par jour.

8° Lot VIII : témoins (3 animaux).

B. — Critères utilisés pour l'appréciation de la galactopoïèse

1° *La courbe de croissance pondérale des petits*

Alors que chez les animaux de grande taille, en particulier chez les animaux de ferme, il est facile d'apprécier quantitativement l'évolution de la production de lait par les glandes mammaires, le problème est beaucoup plus délicat chez les animaux de laboratoire dont la taille réduite, la faible quantité de lait élaborée et l'absence de méthode

commode de traite ne permettent pas l'appréciation quantitative directe du travail mammaire.

La meilleure technique reste l'évolution pondérale de la portée qui, dans les conditions normales, est fonction de la quantité de lait fournie par la mère. Mais dans les conditions expérimentales, les résultats de cette méthode peuvent être troublés par une déficience des petits ou par un trouble du comportement maternel de la femelle qui, tout en élaborant suffisamment de lait, abandonne ses petits, ne les ramène plus au nid lorsqu'ils sont dispersés, et ne les soigne plus. Cette dissociation peut expliquer, nous le verrons, certains résultats paradoxaux.

2° *L'état histologique de la glande mammaire*

Dans les conditions normales, au cours de la période de l'allaitement chez la Rate, et jusqu'au moment du sevrage, la glande mammaire présente des acini extrêmement nombreux, tous ouverts et très dilatés; leurs cellules, suivant les phases de la galactopoïèse dans lesquelles la glande mammaire a été prélevée, sont tantôt endothéliformes, tantôt cubiques, à cytoplasme apical abondant. Toujours dilatés, les acini présentent une lumière généralement encombrée de lait. L'image de la lobulation mammaire, très nette durant la période de développement morphologique, s'estompe et disparaît pratiquement pendant la lactation, car les acini mammaires des différents lobules se touchent les uns les autres et le tissu adipeux qui les séparait durant la période constructive n'est plus apparent.

C. — Critères utilisés pour l'appréciation de l'état hormonal observé a la suite de l'administration d'hormones.

Immédiatement après l'accouchement, les follicules ovariens murissent et aboutissent, dans les quarante-huit heures, à la rupture. Les follicules rompus se transforment

en corps jaunes dits corps de lactation, dont la durée est à peu près celle de la période de lactation et dont l'activité se manifeste par l'obtention d'un déciduome provoqué par un traumatisme utérin. Bien qu'un certain nombre de transformations utérines puisse révéler des modifications de l'équilibre endocrinien, le meilleur test reste, chez la Rate, la structure de la muqueuse vaginale. Son épithélium pavimenteux stratifié, kératinisé au cours du rut, devient cylindrique stratifié mucipare durant la grossesse. Au cours du *post-partum*, cet épithélium mucifié, du type gravidique, desquame après avoir été progressivement repoussé par la prolifération de la couche basale qui donne naissance à un épithélium pavimenteux stratifié.

Durant la période de lactation, l'épithélium vaginal est bistratifié, et sa couche superficielle est faiblement et irrégulièrement mucifiée. Toute variation de l'équilibre hormonal se traduit donc par des variations de structure de cet épithélium vaginal; celles-ci représentent donc un test valable de l'appréciation des modifications hormonales (la coupe donne plus de résultats que le frottis vaginal; exemple : au début du *post-partum*, le frottis montre des cellules muqueuses analogues à celles de la gestation, alors que la coupe révèle déjà une forte reprise de la couche basale, traduisant les modifications hormonales survenues).

D. — Résultats

Les résultats schématisés dans les tableaux n^{os} I à X, ci-après, peuvent être résumés de la manière suivante :

1° *Administration d'œstrogènes*

L'administration de benzoate d'œstradiol, dès le début de la lactation, provoque surtout, vers le dixième jour, une forte mortalité chez certains animaux traités (Rates n^{os} 4306, 4308, 4309, dont tous les petits sont morts; Rate

n° 4305, qui perd 4 petits sur 9). La courbe de croissance est en général très ralentie (Rates n°s 4305, dont le poids des petits passe de 5,5 g à 8,6 g; 4310, dont le poids des petits passe de 4,8 g à 8,6 g, alors que la normale s'étend, pour le même laps de temps, de 5 g à 15 g pour les petits des Rates n°s 4302 et 4303).

Les glandes mammaires présentent un aspect différent suivant les doses employées. Les quantités les plus fortes (1.000 U. I. par jour) ne provoquent pas la fermeture des acini. Le développement lobulo-alvéolaire est considérable, et tous les alvéoles sont largement déplissés et gorgés de lait; la lobulation n'est pas apparente sur coupe. Au contraire, les doses les plus faibles (100 U. I. par jour) provoquent la fermeture complète des acini qui, revenus sur eux-mêmes, révèlent une lobulation très nette, les différents îlots mammaires étant séparés par un abondant tissu adipeux.

La muqueuse vaginale est du type gravidique (cylindrique stratifié mucipare) chez les animaux recevant une faible dose d'œstradiol, alors qu'elle présente un aspect mixte (plages plus ou moins mucipares et plages du type pavimenteux stratifié) chez les animaux auxquels on administre de fortes doses.

Les mêmes phénomènes sont retrouvés lorsque l'administration d'œstradiol débute plus tard (vers le sixième jour de la lactation), en particulier l'action de doses relativement faibles (100 U. I. par jour) se révèle plus efficace si l'on en juge d'après l'image histologique des glandes mammaires, que les fortes doses. Mais alors que les mêmes quantités administrées dès le premier jour de l'allaitement provoquent une fermeture complète des acini, elles ne suscitent dans cette série expérimentale qu'un collapsus partiel des alvéoles.

Dans tous les cas, les ovaires portent de nombreux corps jaunes, volumineux et bien vascularisés. Les follicules cavitaires sont rares, et le cycle est suspendu pendant la

durée de l'expérience. L'utérus présente constamment une image d'hyperplasie glandulaire (épithélium pallissadique, nombreuses glandes, souvent dilatation kystique de l'utérus). Avec les faibles doses, et dans les deux séries expérimentales, la muqueuse, tout en présentant les modifications décrites ci-dessus, est infiltrée de nombreux leucocytes polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

L'administration d'acide diméthy-éthyl-allénolique provoque, comme l'œstradiol, une importante mortalité des petits et une croissance très ralentie. Là encore nous retrouvons des doses d'œstrogènes qui se révèlent plus efficaces que d'autres. Mais alors qu'avec l'œstradiol ces quantités étaient de l'ordre de 100 U. I. (10 γ) par jour, il faut 0,025 mg de cet œstrogène synthétique pour aboutir au même résultat. Il faut remarquer, d'autre part, que le collapsus alvéolaire obtenu n'est pas aussi complet qu'avec l'œstradiol (de nombreux acini restent partiellement ouverts) et que cette action ne se manifeste pas chez les animaux injectés dès le premier jour de l'allaitement. L'ovaire, la muqueuse vaginale et l'utérus présentent des images voisines de celles obtenues avec l'administration d'œstradiol.

2° *Administration de progestérone*

Ce produit, à la dose de 10 mg par jour, est surtout efficace lorsqu'il est administré dès le premier jour de la lactation, que son activité soit appréciée par l'étude de la mortalité et de la croissance pondérale des petits, ou par l'étude histologique de la glande mammaire. Dans la première série, tous les acini sont fermés, et la lobulation est très apparente alors que les alvéoles sont encore à demi-ouverts lorsque les mêmes doses sont administrées plus tard.

Les corps jaunes de lactation semblent en bon état. La muqueuse vaginale est cubique, stratifiée. Les cellules ne sont pas mucipares, l'épithélium présente de nombreuses vacuoles de forme irrégulière et de taille variable.

L'utérus, peu développé, ne présente que de rares glandes, et l'épithélium est cubique, bas. Aucune infiltration leucocytaire n'est observée.

3° *Administration de propionate de testostérone*

Celui-ci provoque peu de mortalité chez les nouveau-nés, mais ralentit un peu la croissance. Administré dès le premier jour de la lactation, le propionate de testostérone ferme les acini mammaires, alors que les mêmes doses (10 mg par jour) sont beaucoup moins efficaces lorsqu'elles sont injectées plus tard. Chez tous les animaux, la muqueuse vaginale est du type gravidique, cylindrique stratifié et mucipare. Les glandes utérines sont très développées et leur épithélium formé de hautes cellules turgescentes.

4° *Administration d'acétate de désoxycorticostérone (D. O. C. A.)*

Ce produit donne des résultats différents suivant qu'il est administré seul ou associé à l'acide allénolique.

L'injection de 5 mg d'acétate de désoxycorticostérone par jour ne provoque, au niveau de la glande mammaire, aucune fermeture des acini. Les alvéoles mammaires sont très dilatés et gorgés de lait. L'épithélium vaginal est pavimenteux stratifié, non kératinisé, et la corne utérine, peu développée, porte de rares glandes dont l'épithélium, formé de cellules peu élevées, semble au repos. Ces résultats sont identiques chez les Rates recevant la D. O. C. A. dès le premier jour, ou seulement à partir du sixième jour de la lactation. Un certain nombre d'animaux présente des corps jaunes en voie d'involution, de taille réduite, formés de cellules moins volumineuses et moins turgescentes que celles des corps jaunes de lactation des animaux témoins.

Lorsque la D. O. C. A. (5 mg par jour) est associée à l'acide allénolique (0,025 mg par jour), les résultats sont

très différents. Que cette association hormonale soit administrée du premier au quinzième jour ou du sixième au dix-huitième, elle provoque une importante mortalité des petits et une forte réduction de leur courbe de croissance. Toutes les glandes mammaires présentent un aspect semblable : la lobulation est très nette, et les différents lobes formés d'acini tous fermés, sont collabés. La lactation est tarie et aucun alvéole ne contient de lait. La muqueuse vaginale porte, chez tous les animaux, un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé. Les glandes utérines sont très développées, et leur épithélium est formé de hautes cellules cylindriques.

5° *Administration de para-oxypropiophénone* [1]

Cette substance, aux doses employées (10 mg par jour), s'est révélée inefficace. Toutes les Rates ont conservé leurs petits, et la croissance de ces derniers a été normale. Les glandes mammaires sont toutes en lactation, et aucun alvéole n'est fermé. La muqueuse vaginale présente un épithélium bistratifié analogue à celui trouvé au cours d'une lactation normale.

(1) Nous tenons à remercier les établissements Laroche-Navarron pour les échantillons de Frénantol (para-oxypropiophénone) qu'ils ont mis gracieusement à notre disposition.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

En considérant l'ensemble des résultats, on s'aperçoit que les substances les plus efficaces sont, si l'on en juge surtout d'après les critères histologiques, le benzoate d'œstradiol, aux doses de 100 U. I. par jour, la progestérone, la testostérone et, surtout, l'association acétate de désoxycorticostérone - acide allénolique. Ces substances ralentissent la croissance des petits, dont beaucoup meurent en cours de traitement et provoquent la fermeture des acini glandulaires qui ne présentent plus les signes histologiques de sécrétion. Une hypothèse doit être éliminée : l'image morphologique d'involution mammaire est-elle le résultat du traitement hormonal ou résulte-t-elle du fait que la lactation, après l'abandon des petits par la mère, n'a plus été entretenue par les réflexes de succion mamelonnaire ? (chez un certain nombre d'animaux, la mort des petits survient probablement parce que les mères ont un comportement maternel troublé et ne s'occupent plus des petits qui sont dispersés dans la cage). Il ne semble pas que cette hypothèse soit à retenir.

Certains animaux, en effet, ont perdu tous leurs petits dès le dixième jour du traitement et présentent encore, cinq jours après, des acini gorgés de lait et une lactation abondante, malgré l'absence d'entretien de la sécrétion lactée par la succion (cas n^{os} 4305 et 4306 par exemple).

Inversement, des Rates qui ont gardé leurs petits et chez lesquelles le réflexe de succion semble conservé, présentent des glandes mammaires très involuées et composées d'acini fermés où toute lactation semble tarie (cas n^{os} 4310, 4318,

4339). S'il est possible que la forte mortalité, dans certains cas, soit due à la fois à un trouble du comportement maternel et à une involution mammaire, il est très vraisemblable que la fermeture des acini, observée à la suite d'injection de certaines hormones, ne soit pas due au fait que la mère a perdu ses petits, mais résulte de l'intervention de l'hormone administrée.

L'activité antigalactopoïétique de la progestérone semble s'ajouter à son activité antilactogénétique; Folley [31], dans son dernier article, en 1954, semble se rallier à l'idée que le facteur essentiel de l'inhibition de la lactogénèse paraît être la progestérone seule ou associée aux œstrogènes. D'après les résultats de nos expériences, cette activité s'étend également à la galactopoïèse puisque la progestérone à forte dose tarit la sécrétion lactée dans une glande mammaire soumise à la succion des petits.

Dans les conditions normales, chez la Rate, une certaine quantité de progestérone est libérée, au cours de la lactation, par les corps jaunes ovariens maintenus par la prolactine. Mais cette quantité est insuffisante, à elle seule, pour inhiber la galactopoïèse, et aucun œstrogène n'est sécrété, pendant la lactation, en quantité suffisante pour agir sur la glande mammaire en synergie avec la progestérone.

C'est probablement cette action synergique de l'œstrogène qui explique l'activité apparemment paradoxale des faibles doses d'œstradiol sur la glande mammaire de Rates en lactation. Alors que de fortes doses quotidiennes d'œstradiol ne provoquent aucune fermeture des alvéoles mammaires, de faibles doses sont efficaces. Il est vraisemblable que, dans ce dernier cas, les quantités d'œstrogène administrées correspondent à la zone de synergie de l'œstradiol avec la progestérone libérée par le corps jaune ovarien des Rates en lactation; synergie qui se manifeste au niveau de la muqueuse vaginale, par la présence d'un épithélium du type gravidique, et au niveau de la glande mammaire par le collapsus des alvéoles. La castration, chez les Rates

subissant le même traitement hormonal et l'examen des glandes mammaires privées de l'apport de la progestérone sécrétée par les corps jaunes, peut résoudre le problème.

Le propionate de testostérone possède également une action inhibitrice sur la galactopoïèse. Il faut rapporter ici que cet androgène est doué également d'une activité progestéro-mimétique, mise en évidence par Klein et Parkes, en 1938, sur la muqueuse utérine de la Lapine, mais incomplète, car elle ne peut maintenir la grossesse chez la Lapine gestante castrée (Courrier, 1945 [18]). Chez la Rate en lactation, néanmoins, elle suscite un équilibre hormonal qui se révèle au niveau de la muqueuse vaginale par l'apparition d'un épithélium du type gravidique analogue à celui obtenu après des doses de 100 U. I. d'œstradiol par jour.

L'acétate de désoxycorticostérone, aux doses administrées (5 mg par jour), ne provoque pas d'inhibition de la lactation, bien que cette hormone soit progestéro-mimétique, et maintienne la grossesse chez la Lapine gestante castrée (il est vrai, à plus forte dose : 20 à 30 mg par jour). L'association de la même dose quotidienne de D. O. C. A. à l'administration de 0,025 mg par jour d'acide allénolique, produit, au contraire, une fermeture complète des acini et une inhibition très importante de la galactopoïèse. Les deux substances injectées séparément sont inefficaces, alors que leur association est très active. Ces résultats rejoignent ceux obtenus par Jost (1952 [50]) sur l'atrophie testiculaire chez le Rat, sous l'action combinée de la désoxycorticostérone et de l'œstradiol.

La para-oxypropiophénone, dont un certain nombre d'auteurs ont décrit les propriétés antipituitaires (réduction de la sécrétion ou de l'excrétion de T. S. H. et diminution des hormones gonadotropes) (Soulairac et Desclaux, 1950 [94]; Perrault, 1950 [77]), ne semble pas, au doses employées, inhiber la sécrétion et l'excrétion de prolactine, car les glandes mammaires des Rates traitées et la courbe de croissance des petits sont normales.

Un certain nombre de ces données concordent avec les résultats obtenus par différents auteurs, en particulier avec l'observation qu'une substance inhibitrice est d'autant plus efficace qu'elle est administrée plus précocement : il est plus facile d'empêcher la lactogénèse que la galactopoïèse, et plus facile d'inhiber celle-ci au début qu'après un certain délai.

Elle démontre, d'autre part, que les associations hormonales sont souvent plus efficaces que les hormones administrées seules, et même lorsqu'une substance se montre inhibitrice, lorsqu'elle est injectée isolément, il se peut qu'elle agisse en définitive en synergie avec une hormone libérée par l'organisme traité. Ces considérations peuvent expliquer les phénomènes de zone en hormonologie, et éclairent certains effets paradoxaux, comme l'inactivité des doses supérieures ou inférieures aux quantités efficaces.

Nos	Produit	Doses par jour	Durée	Poids des mères (début) (en g)	Poids des mères (fin) (en g)	Poids des petits (début) (en g)	Poids des petits (fin) (en g)	Nombre de petits (début)	Nombre de petits (fin)	Glandes mammaires	Epithélium vaginal	Corne utérine
4305	Œstradiol	1000 U.	1er au 15e j.	201	187	5,5	8,6	9	5	Acini déplissés. Lactation.	Tantôt cylindrique stratifié, légèrement mucipare. Tantôt pavimenteux stratifié.	Glandes très nombreuses. Epithélium à cellules cylindriques hautes. Leucocytes nombreux.
4306	Œstradiol	1000 U.	1er au 15e j.	198	208	5,6	5,7	12	0 (10e j.)	Acini déplissés. Lactation.	Tantôt cylindrique stratifié, légèrement mucipare. Tantôt pavimenteux stratifié.	Glandes très nombreuses. Epithélium à cellules cylindriques hautes. Leucocytes nombreux.
4308	Œstradiol	500 U.	1er au 15e j.	145	153	4,5	3,5	6	0 (10e j.)	Acini déplissés. Lactation.	Tantôt cylindrique stratifié, légèrement mucipare. Tantôt pavimenteux stratifié.	Glandes très nombreuses. Epithélium à cellules cylindriques hautes. Leucocytes nombreux. Kystes glandulaires.
4313	Œstradiol	500 U.	1er au 15e j.	225	200	6	12,1	8	6	Acini déplissés. Lobulation apparente.	Tantôt cylindrique stratifié, légèrement mucipare. Tantôt pavimenteux stratifié.	Glandes très nombreuses. Epithélium à cellules cylindriques hautes. Leucocytes nombreux. Kystes glandulaires.
4309	Œstradiol	100 U.	1er au 15e j.	143	132	4,8	5,3	7	0 (11e j.)	Acini fermés. Lobulation nette. Pas de lactation.	Cylindrique stratifié mucipare. Type gravidique.	Glandes nombreuses. Epithélium cubique. Leucocytes nombreux.
4310	Œstradiol	100 U.	1er au 15e j.	181	190	4,8	8,6	7	6	Acini fermés. Lobulation nette. Pas de lactation.	Cylindrique stratifié mucipare. Type gravidique.	Glandes nombreuses. Epithélium cubique. Leucocytes nombreux.

TABLEAU II

N°s	Produit	Doses par jour	Durée	Poids — Mères — Début (en g)	Poids — Mères — Fin (en g)	Poids — Petits — Début (en g)	Poids — Petits — Fin (en g)	Nombre de petits — Début	Nombre de petits — Fin	Glandes mammaires	Epithélium vaginal	Corne utérine
4314	Œstradiol	1.000 U.	6e au 18e j.	200	200	9	18	4	4	Acini ouverts. Lactation.	Cylindrique stratifié mucipare. Inclusions intra-épithéliales.	Glandes très nombreuses. Epithélium à cellules cylindriques hautes. Nombreux polynucléaires.
4315	Œstradiol	1.000 U.	6e au 18e j.	200	198	9,5	15	6	3	Acini ouverts. Lactation.	Cylindrique stratifié mucipare. Inclusions intra-épithéliales.	Glandes nombreuses. Epithélium très haut.
4316	Œstradiol	500 U.	6e au 18e j.	195	199	6,5	11,2	8	8	Acini ouverts. Lactation.	Cylindrique stratifié mucipare du type gravidique.	Glandes nombreuses. Epithélium à hautes cellules cylindriques. Infiltration de leucocytes.
4317	Œstradiol	500 U.	6e au 18e j.	200	194	5,4	12	9	3	Acini ouverts. Lactation. Quelques rares acini fermés.	Cylindrique stratifié mucipare du type gravidique.	Glandes nombreuses. Epithélium à hautes cellules cylindriques. Infiltration de leucocytes.
4318	Œstradiol	100 U.	6e au 18e j.	170	171	6,2	13,2	8	8	Lobulation nette. Acini à demi-fermés.	Cylindrique stratifié mucipare du type gravidique. Légère reprise de la couche basale.	Glandes nombreuses. Epithélium à hautes cellules cylindriques. Infiltration de leucocytes avec de nombreux éosinophiles.
4319	Œstradiol	100 U.	6e au 18e j.	160	171	6,6	8,5	8	0 (18e j.)	Lobulation nette. Acini à demi-fermés.	Cylindrique stratifié mucipare du type gravidique. Légère reprise de la couche basale.	Glandes nombreuses. Epithélium à hautes cellules cylindriques. Infiltration de leucocytes avec de nombreux éosinophiles.

TABLEAU III

Nos	Produit	Doses par jour en mg	Durée	Poids Mères Début (en g)	Poids Mères Fin (en g)	Poids Petits Début (en g)	Poids Petits Fin (en g)	Nombre de petits Début	Nombre de petits Fin	Glandes mammaires	Epithélium vaginal	Corne utérine
4326	Allénolique	0,050	1er au 15e j.	200	204	4	3,5	4	0 (6e j.)	Lobulation visible. Acini ouverts. Lactation.	Mixte. Certains secteurs à épithélium pavimenteux stratifié, d'autres à épithélium cylindrique stratifié type gravidique.	Glandes très nombreuses. Epithélium cylindrique.
4327	Allénolique	0,050	1er au 15e j.	185	183	4,2	10	9	2	Acini ouverts (polynucléaires neutrophyles dans les alvéoles). Lactation.	Mixte. Certains secteurs à épithélium pavimenteux stratifié, d'autres à épithélium cylindrique stratifié type gravidique.	Epithélium en métaplasie malpighienne dans certains secteurs. Nombreux éosinophiles.
4328	Allénolique	0,025	1er au 15e j.	170	179	5	16	5	5	Acini ouverts. Lactation.	Epithélium cylindrique stratifié, mucipare, du type gravidique.	Glandes très nombreuses. Epithélium à cellules hautes.
4329	Allénolique	0,025	1er au 15e j.	174	178	3,5	3,3	6	0 (3e j.)	Acini ouverts. Lactation.	Epithélium cylindrique stratifié, mucipare, du type gravidique.	Glandes très nombreuses. Epithélium à cellules hautes.
4330	Allénolique	0,005	1er au 15e j.	185	178	4	3,5	5	0 (3e j.)	Acini ouverts. Lactation.	Epithélium cylindrique stratifié, mucipare, du type gravidique. Kystes intra-épithéliaux.	Glandes très nombreuses. Epithélium à cellules hautes.
4331	Allénolique	0,005	1er au 15e j.	170	175	6,4	13,6	5	5	Acini ouverts. Lactation.	Epithélium cylindrique stratifié, mucipare, du type gravidique. Kystes intra-épithéliaux.	Glandes assez développées.

TABLEAU IV

Nos	Produit	Doses par jour (en mg)	Durée	Poids — Mères — Début (en g)	Poids — Mères — Fin (en g)	Poids — Petits — Début (en g)	Poids — Petits — Fin (en g)	Nombre de petits — Début	Nombre de petits — Fin	Glandes mammaires	Epithélium vaginal	Corne utérine
4320	Allénolique	0,050	6e au 18e j.	150	150	6,4	8,3	5	0 (12e j.)	Acini ouverts. Lactation.	Cylindrique stratifié légèrement mucifié.	Glandes nombreuses. Epithélium à cellules très allongées.
4321	Allénolique	0,050	6e au 18e j.	205	206	8	10,2	6	4	Acini ouverts. Lactation.	Certains secteurs type gravidique, d'autres pavimenteux stratifié.	Glandes nombreuses. Epithélium à cellules très allongées.
4322	Allénolique	0,025	6e au 18e j.	167	162	6,2	8,5	7	2	Nombreux acini fermés. Infiltration de polynucléaires neutrophiles.	Certains secteurs type gravidique, d'autres pavimenteux stratifié.	Glandes nombreuses. Epithélium à cellules très allongées.
4323	Allénolique	0,025	6e au 18e j.	155	160	9,2	19,3	4	3	Nombreux acini fermés. Infiltration de polynucléaires neutrophiles.	Cylindrique stratifié légèrement mucifié.	Glandes nombreuses. Epithélium à cellules très allongées.
4324	Allénolique	0,005	6e au 18e j.	212	208	9,2	18,2	5	5	Acini ouverts. Lactation.	Cylindrique stratifié mucipare du type gravidique.	Glandes nombreuses. Epithélium à cellules très allongées. Kystes intra-épithéliaux.
4325	Allénolique	0,005	6e au 18e j.	206	206	9	15,3	4	3	Acini ouverts. Lactation.	Cylindrique stratifié mucipare du type gravidique.	Glandes nombreuses. Epithélium à cellules très allongées. Kystes intra-épithéliaux.

TABLEAU V

Nos	Produit	Doses par jour en mg	Durée	Poids				Nombre de petits		Glandes mammaires	Epithélium vaginal	Corne utérine
				Mères		Petits						
				Début (en g)	Fin (en g)	Début (en g)	Fin (en g)	Début	Fin			
4334	Progestérone	10	1er au 15e j.	210	208	4	4,5	5	0 (4e j.)	Acini tous fermés. Lobulation très nette.	Epithélium cubique stratifié. Pas de mucification. Petits kystes intra-épithéliaux.	Très peu de glandes. Epithélium à cellules basses.
4335	Progestérone	10	1er au 15e j.	175	168	8	8	4	0 (15e j.)	Acini tous fermés. Lobulation très nette.	Epithélium cubique stratifié. Pas de mucification. Petits kystes intra-épithéliaux.	Très peu de glandes. Epithélium à cellules basses.
4332	Progestérone	10	6e au 18e j.	170	174	5	11	5	5	Lobulation apparente. Certains territoires encore en lactation; d'autres ont des acini fermés.	Epithélium se rapprochant du type gravidique. Kystes intra-épithéliaux.	Très peu de glandes. Epithélium à cellules basses.
4333	Progestérone	10	6e au 18e j.	170	166	5,2	9,8	10	5	Lobulation apparente. Certains territoires encore en lactation; d'autres ont des acini fermés.	Epithélium se rapprochant du type gravidique. Kystes intra-épithéliaux.	Très peu de glandes. Epithélium à cellules basses.

TABLEAU VI

Nos	Produit	Doses par jour (en mg)	Durée	Poids — Mères — Début (en g)	Poids — Mères — Fin (en g)	Poids — Petits — Début (en g)	Poids — Petits — Fin (en g)	Nombre de petits — Début	Nombre de petits — Fin	Glandes mammaires	Epithélium vaginal	Corne utérine
4336	Testostérone	10	6e au 18e j.	190	190	12	18,2	5	5	Quelques acini fermés. La plupart ouverts en lactation.	Epithélium cylindrique stratifié du type gravidique.	Glandes très nombreuses. Epithélium à cellules cylindriques hautes.
4337	Testostérone	10	6e au 18e j.	160	156	8,5	13	7	7	Quelques acini fermés. La plupart ouverts en lactation.	Epithélium cylindrique stratifié du type gravidique.	Glandes très nombreuses. Epithélium à cellules cylindriques hautes.
4338	Testostérone	10	1er au 15e j.	200	186	5,3	8	12	0 (15e j.)	Lobulation nette. La plupart des acini sont fermés; quelques-uns en lactation.	Epithélium cylindrique stratifié du type gravidique.	Glandes très nombreuses. Epithélium à cellules cylindriques hautes. Quelques leucocytes.
4339	Testostérone	10	1er au 15e j.	150	154	6	11,7	7	7	Lobulation nette. La plupart des acini sont fermés; quelques-uns en lactation.	Epithélium cylindrique stratifié du type gravidique.	Glandes très nombreuses. Epithélium à cellules cylindriques hautes. Quelques leucocytes.

TABLEAU VII

N°s	Produit	Doses par jour (en mg)	Durée	Poids				Nombre de petits		Glandes mammaires	Epithélium vaginal	Corne utérine
				Mères		Petits						
				Début (en g)	Fin (en g)	Début (en g)	Fin (en g)	Début	Fin			
4340	D.O.C.A.	5	6e au 18e j.	180	175	8	17	5	5	Acini ouverts. Lactation.	Epithélium pavimenteux stratifié, non kératinisé.	Corne utérine peu épaisse. Glandes peu nombreuses. Epithélium cubique.
4341	D.O.C.A.	5	6e au 18e j.	170	168	7	9,3	8	0 (13e j.)	Acini ouverts. Lactation.	Epithélium pavimenteux stratifié, non kératinisé.	Corne utérine peu épaisse. Glandes peu nombreuses. Epithélium cubique.
4342	D.O.C.A.	5	1er au 15e j.	160	154	4,2	14,6	4	3	Acini ouverts. Lactation.	Epithélium pavimenteux stratifié, non kératinisé.	Corne utérine peu épaisse. Glandes peu nombreuses. Epithélium cubique.
4343	D.O.C.A.	5	1er au 15e j.	210	208	5	5,5	2	0 (4e j.)	Acini ouverts. Lactation.	Epithélium pavimenteux stratifié, non kératinisé.	Corne utérine peu épaisse. Glandes peu nombreuses. Epithélium cubique.

TABLEAU VIII

N°s	Produit	Doses par jour (en mg)	Durée	Poids				Nombre de petits		Glandes mammaires	Epithélium vaginal	Corne utérine
				Mères		Petits						
				Début (en g)	Fin (en g)	Début (en g)	Fin (en g)	Début	Fin			
4344	D.O.C.A. + allénolique	5 + 0,025	6e au 18e j.	160	158	6	5,3	5	0 (12e j.)	Acini fermés. Lobulation très nette. Pas de lactation.	Epithélium pavimenteux stratifié, non kératinisé.	Corne utérine bien développée. Glandes nombreuses. Epithélium cylindrique.
4345	D.O.C.A. + allénolique	5 + 0,025	6e au 18e j.	170	172	3,6	6	3	0 (15e j.)	Acini fermés. Lobulation très nette. Pas de lactation.	Epithélium pavimenteux stratifié, non kératinisé.	Corne utérine bien développée. Glandes nombreuses. Epithélium cylindrique.
4346	D.O.C.A. + allénolique	5 + 0,025	1er au 15e j.	160	159	6	6,6	7	0 (5 ej.)	Acini fermés. Lobulation très nette. Pas de lactation.	Epithélium pavimenteux stratifié, non kératinisé.	Corne utérine bien développée. Glandes nombreuses. Epithélium cylindrique.
4347	D.O.C.A. + allénolique	5 + 0,025	1er au 15e j.	200	192	5	5,5	2	0 (5 ej.)	Acini fermés. Lobulation très nette. Pas de lactation.	Epithélium pavimenteux stratifié, non kératinisé (légère kératinisation par endroits).	Corne utérine bien développée. Glandes nombreuses. Epithélium cylindrique.

TABLEAU IX

N°s	Produit	Doses par jour en mg	Durée	Poids				Nombre de petits		Glandes mammaires	Epithélium vaginal	Corne utérine
				Mères		Petits						
				Début (en g)	Fin (en g)	Début (en g)	Fin (en g)	Début	Fin			
4348	Para-oxypro-piophé-none	10	6e au 18e j.	156	155	6	16,4	9	9	Acini ouverts. Lactation.	Epithélium bistratifié, du type lactation.	Corne utérine peu développée. Glandes rares. Epithélium à cellules cubiques basses.
4349	Para-oxypro-piophé-none	10	6e au 18e j.	172	162	5	14,5	10	8	Acini ouverts. Lactation.	Epithélium bistratifié, du type lactation.	Corne utérine peu développée. Glandes rares. Epithélium à cellules cubiques basses.
4350	Para-oxypro-piophé-none	10	6e au 18e j.	190	180	8,2	19,7	8	8	Acini ouverts. Lactation.	Epithélium bistratifié, du type lactation.	Corne utérine peu développée. Glandes rares. Epithélium à cellules cubiques basses.
4351	Para-oxypro-piophé-none	10	6e au 18e j.	156	158	9,2	25	4	4	Acini ouverts. Lactation.	Epithélium bistratifié, du type lactation.	Corne utérine peu développée. Glandes rares. Epithélium à cellules cubiques basses.

TABLEAU X

Nos	Produit	Doses par jour en mg	Durée	Poids Mères Début (en g)	Poids Mères Fin (en g)	Poids Petits Début (en g)	Poids Petits Fin (en g)	Nombre de petits Début	Nombre de petits Fin	Glandes mammaires	Epithélium vaginal	Corne utérine
4303	0	0	15e j.	162	171	5 (1er j.)	14,2	4	4	Acini tous ouverts. Lactation.	Epithélium bistratifié.	Corne utérine peu développée. Glandes rares. Epithélium à cellules cubiques basses.
4303	0	0	18e j.	162	174	7,2 (6e j.)	15,5	4	4	Acini tous ouverts. Lactation.	Epithélium bistratifié.	Corne utérine peu développée. Glandes rares. Epithélium à cellules cubiques basses.
4302	0	0	15e j.	227	210	5 (1er j.)	15,1	9	9	Acini tous ouverts. Lactation.	Epithélium bistratifié.	Corne utérine peu développée. Glandes rares. Epithélium à cellules cubiques basses.
4302	0	0	18e j.	227	208	9,3 (6e j.)	16,8	9	9	Acini tous ouverts. Lactation.	Epithélium bistratifié.	Corne utérine peu développée. Glandes rares. Epithélium à cellules cubiques basses.
4300	0	0	15e j.	146	159	4,7 (1er j.)	11,5	8	8	Acini tous ouverts. Lactation.	Epithélium bistratifié.	Corne utérine peu développée. Glandes rares. Epithélium à cellules cubiques basses.
4300	0	0	18e j.	146	150	6,1 (6e j.)	11,8	8	8	Acini tous ouverts. Lactation.	Epithélium bistratifié.	Corne utérine peu développée. Glandes rares. Epithélium à cellules cubiques basses.

Fig. 1. — Rate n° W 4.347. Injection de 5 mg de D. O. C. A. + 0,025 mg d'acide allénolique, du 29 janvier au 2 février. Glandes mammaires dont les acini sont tous collabés. Pas de lactation. (Gr. : × 65.)

Fig. 2. — Muqueuse vaginale du même animal. Epithélium pavimenteux pauci stratifié. (Gr. : × 125.)

Fig. 3. — Rate n° W 4.343. Injection de 5 mg de D. O. C. A., du 29 janvier au 1er février. Glande mammaire dont tous les acini sont ouverts et en lactation. (G. : × 65.)

Fig. 4. — Muqueuse vaginale du même animal. Epithélium pavimenteux multi-stratifié. (Gr. : × 125.)

Fig. 5. — Rate n° W 4.328. Injection de 0,025 mg d'acide allénolique, du 1er janvier au 15 janvier. Glande mammaire à acini déplissés, légèrement en lactation. (Gr. : × 65.)

Fig. 6. — Muqueuse vaginale du même animal. Epithélium cylindrique stratifié, mucipare, du type gravidique. (Gr. : × 125.)

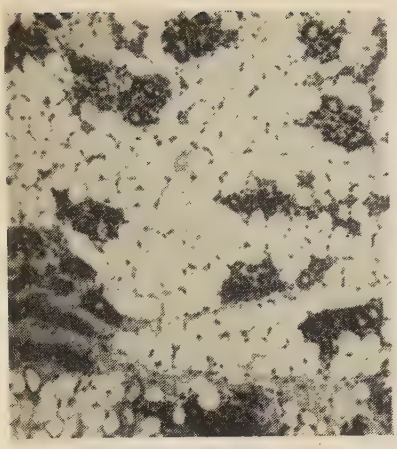

FIG. 1.

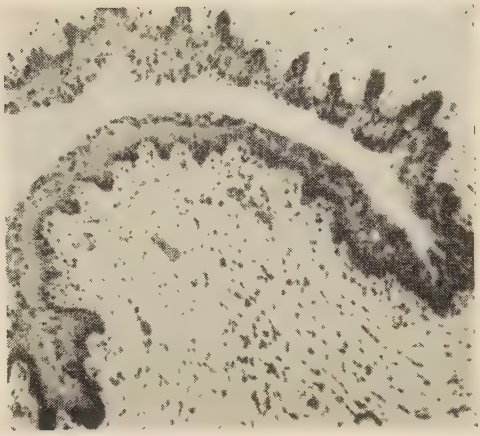

FIG. 2.

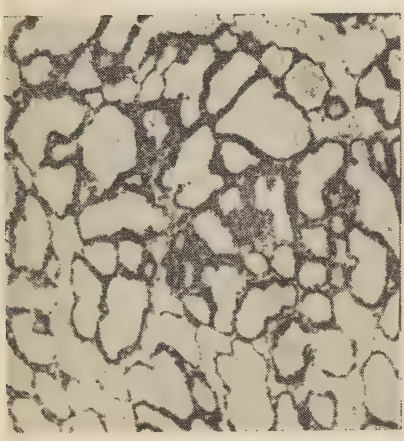

FIG. 3.

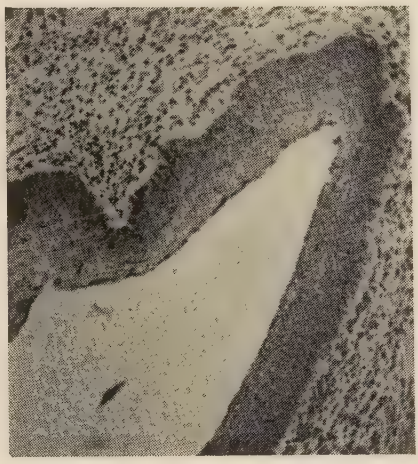

FIG. 4.

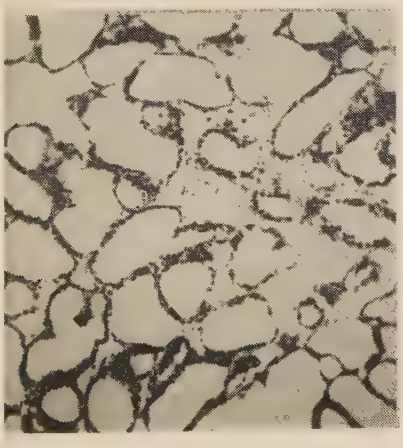

FIG. 5.

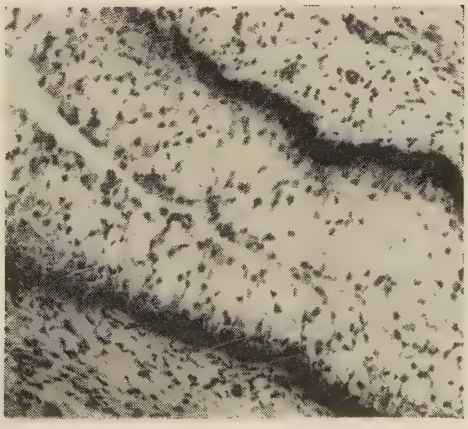

FIG. 6.

Fig. 7. — Rate n° W 4.305. Injection de 1.000 unités intraveineuses de benzoate d'œstradiol, du 17 novembre au 1er décembre. Glande mammaire en lactation, avec alvéoles très dilatés. (Gr. : × 65.)

Fig. 8. — Muqueuse vaginale du même animal. Epithélium pavimenteux stratifié, culs-de-sac à épithélium légèrement mucipare. (Gr. : × 125.)

Fig. 9. — Rate n° W 4.309. Injection de 100 unités intraveineuses de benzoate d'œstradiol, du 18 novembre au 28 novembre. Glande mammaire à lobulation très apparente. Acini collabés. Pas de lactation. (G. : × 65.)

Fig. 10. — Muqueuse vaginale du même animal. Type gravidique. Epithélium cylindrique mucipare stratifié. (Gr. : × 125.)

Fig. 11. — Rate n° W 4.335. Injection de 10 mg de progestérone, du 8 janvier au 22 janvier. Glande mammaire à lobulation très apparente. Alvéoles collabés. Pas de lactation. (Gr. : × 65.)

Fig. 12. — Muqueuse vaginale du même animal. Epithélium cubique stratifié à kystes intra-épithéliaux. (Gr. : × 125.)

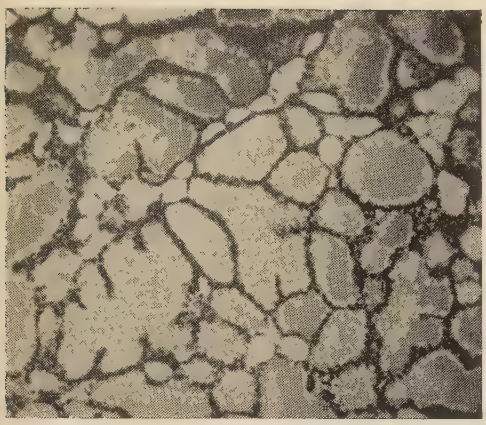

FIG. 7.

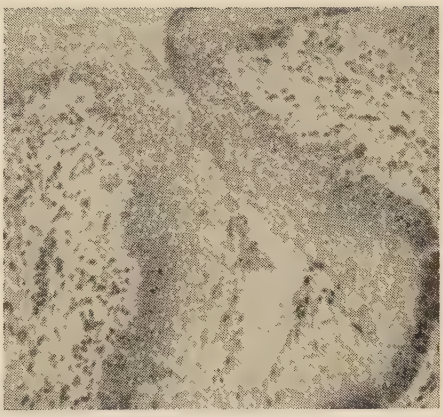

FIG. 8.

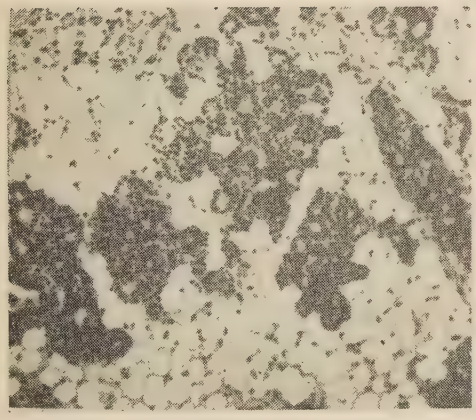

FIG. 9.

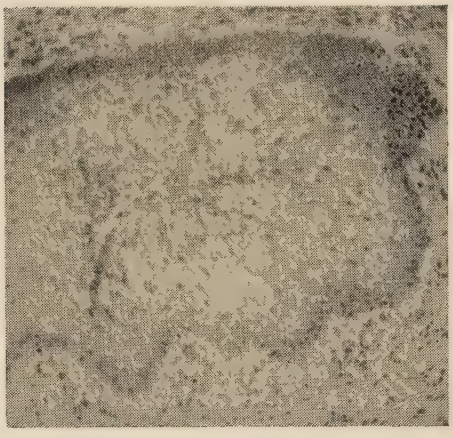

FIG. 10.

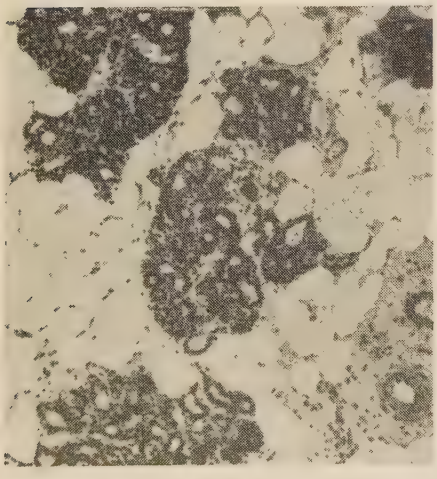

FIG. 11.

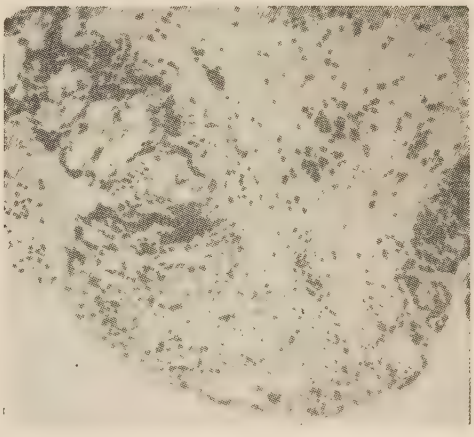

FIG. 12.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Une mise au point des problèmes posés par l'histo-physiologie de la glande mammaire conduit à décrire les différentes étapes morphologiques que traverse la glande et les mécanismes responsables, d'une part, de la préparation du parenchyme mammaire et, d'autre part, de son travail sécrétoire. Cette étude aboutit à la conclusion que la lactation comprend deux phases : la lactogénèse, ou montée laiteuse apparaissant aux environs de la mise bas, et la galactopoïèse, ou entretien de la sécrétion lactée pendant la durée de l'allaitement. Le premier phénomène est purement hormonal, le second est neuro-endocrinien.

Dans une deuxième partie, sont envisagés les phénomènes d'inhibition de la lactation. Les données actuelles montrent que si l'on peut obtenir assez facilement l'inhibition de la lactogénèse, il est plus difficile de réaliser l'arrêt des phénomènes sécrétoires au cours de la galactopoïèse. Cette dernière étude a été envisagée expérimentalement au cours de recherches personnelles poursuivies sur la Rate.

L'action de diverses substances hormonales a été explorée : le benzoate d'œstradiol, l'acide diméthyl-éthyl-allénolique, la progestérone, la testostérone, la désoxycorticostérone, seule ou associée à l'acide allénolique, la para-oxypropiophénone. Ces produits ont été administrés à des doses variables, soit du premier au quinzième jour, soit du sixième au dix-huitième jour de la lactation. L'efficacité du produit a été appréciée par l'étude pondérale des petits et par l'examen histologique de la glande mammaire des Rates traitées; les aspects histologiques de

l'utérus, de l'ovaire et de la muqueuse vaginale ont servi de témoin de l'équilibre hormonal réalisé après administration des différents produits.

Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

1° Les deux tests utilisés, l'évolution pondérale des petits et l'aspect histologique de la glande mammaire concordent souvent, mais peuvent être, dans certains cas, dissociés. Certains animaux perdent leurs petits dont la croissance est très retardée, bien que l'examen des glandes mammaires révèle l'existence d'un parenchyme bien développé dont les acini sont gorgés de lait. Cette dissociation peut relever soit d'altérations qualitatives du produit sécrété, soit de troubles du comportement de la mère qui néglige ses petits, malgré une galactopoïèse histologiquement normale.

2° En se basant sur les critères histologiques, les produits les plus efficaces sont : la désoxycorticostérone — associée à l'acide allénolique —, la progestérone, la testostérone. Le benzoate d'œstradiol est très efficace, mais à faible dose seulement, et l'acide allénolique administré seul et aux doses employées est relativement peu lacto-inhibiteur. La para-oxypropiophénone ne semble pas avoir d'action sur l'inhibition de la galactopoïèse aux doses utilisées.

3° L'efficacité des produits est généralement plus grande lorsqu'ils sont administrés dès le premier jour de la lactation.

4° Les doses les plus fortes ne sont pas obligatoirement les plus efficaces. C'est ainsi qu'avec le benzoate d'œstradiol, les doses lacto-inhibitrices, au premier comme au sixième jour de l'allaitement, sont de 100 U. I. par jour, alors que les doses supérieures n'affectent pas la galactopoïèse, si l'on en juge par l'état histologique des acini glandulaires.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure; puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
G. MAYER.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 25 Juin 1954.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abarbanel, A. R., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1939, **38**, 1043.
2. Abarbanel, A. R. & Goodfriend, M. J., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1940, **40**, 1037.
3. Abarbanel, A. R. & Klein, M. D., *N.-Y. St. Journ. Med.*, 1941, **41**, 383.
4. Adrian, J., *Bull. Soc. d'Obst. et Gynéc. Paris*, 1938, **27**, 331.
5. Astwood, E. B., Geschickter, C. F. & Rauch, E. D., *Amer. Journ. Anat.*, 1937, **61**, 373.
6. Barnes, J., *British Med. Bull.*, 1947, **5**, 167.
7. Barnes, J., *British Med. Journ.*, 1942, **1**, 601.
8. Barsantini, J. C., Masson, G. & Selye (H.), *Rev. Canad. Biol., Montréal*, 1946, **5**, n° 4.
9. Birnberg, C. H., Kurzrok, L. & Klor, S. J., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1940, **39**, 107.
10. Bromberg, M., *Lancet*, 1942, **1**, 381.
11. Brown, W. E. & Grant, L. G., *N.-Y. St. Med. Journ.*, 1944, **29**, 140.
12. Canivenc, R., Thèse doct. Méd., Bordeaux, 1953.
13. Canivenc, R. & Mayer, G., *C. R. Assoc. Anat.*, 1950, **37**, 27; *C. R. Soc. Biol.*, 1951, **145**, 1692; *C. R. Soc. Biol.*, 1951, **147**, 710.
14. Cannon, W. B. & Bright, E. M., *Amer. Journ. Physiol.*, 1931, **97**, 319.
15. Connaly, H. F., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1943, **46**, 125.
16. Connaly, H. F., Dann, D. I., Reese, J. M. & Douglass, C. H., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1940, **40**, 455.
17. Courrier, R., *Ann. Endoc.*, 1942, **1**, 533.
18. Courrier, R., Endocrinologie de la gestation. Masson & C^ie^, édit., Paris, 1 vol., 1945.
19. Courrier, R., Moreau & Jacques, J., *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 747.
20. Cowie, A. T., *Endocrinology*, 1952, **51**, 217.
21. Dandy, W., *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1940, **114**, 312.
22. Dempsey, E. W. & Uotila, N. N., *Endocrinology*, 1940, **27**, 573.

23. Desclin, L., *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **134,** 267.
24. Desclin, L., *Arch. Biol.*, 1945, **56,** 261.
25. Desclin, E., *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131,** 837.
26. Diddle, A. W., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1941, **41,** 564.
27. Diddle, A. W., Nagyly, S. F. & Sells, R. L., *Journ. Clin. Endocr.*, 1942, **2,** 307.
28. Dodek, S. M., Friedman, J. M., Soyster, P. A. & Marcellus, H. L., *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1954, **154,** 309.
29. Duckman, S. & Turino, T. R., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1942, **44,** 112.
30. Fields, H., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1945, **49,** 385.
31. Folley, S. J., *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148,** 5.
32. Folley, S. J. & Young, F. G., *Journ. Endocr.*, 1950, **2,** 226.
33. Foss, G. L. & Phillips, P., *Brit. Med. Journ.*, 1938, **2,** 887.
34. Gardner, W. U., *Amer. Journ. Anat.*, 1936, **59,** 459.
35. Geschickter, C. F., Diseases of the Breast, 1 vol., Lippincott, édit., Philadelphie, London, Montréal, 1945.
36. Goltz & Ewald, *Pflüg. Arch. Physiol.*, 1896, **63,** 385.
37. Goltz & Freusberg, *Pflüg. Arch. Physiol.*, 1876, **9,** 552.
38. Gomez, E. T., *Journ. Dairy Sc.*, 1940, **23,** 537.
39. Gomez, E. T. & Turner, C. W., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1936, **34,** 320.
40. Gomez, E. T. & Turner, C. W., *Miss. Agric, Exp. Sta. Res. Bull.*, 1937, 259.
41. Grynfelt, J., Thèse doct. Méd., Montpellier, 1936.
42. Hammond, J., The physiology of reproduction in the Cow. Cambridge, Univ. Press, 1 vol. in-8°, 1925.
43. Harris, G. W., *Physiol. Rev.*, 1947, **28,** 139.
44. Heidenhain, R., Die Milchabsonderung-in : Hermann. Handbuch der Physiologie, 1880.
45. Herold, L., *Arch. Gynak.*, 1939, **168,** 534.
46. Ingelbrecht, M., *Gynéc. et Obst.*, 1939, **39,** 417.
47. Jacobson, D. & Westman, A., *Acta Physiol. Scandin.*, 1945, **2,** 284.
48. Jeffcoate, T. N. A., *Brit. Med. Journ.*, 1939, **2,** 671.
49. Jeppson, E. M., Kasabach, H. Y. & Kanter, A. E., *Journ. Clin. Endoc.*, 1942, **2,** 16.
50. Jost, A. & Libman, E., *Ann. Endoc.*, 1952, **14,** 651.
51. Keiffer, *Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique*, 1940, **5,** 84.
52. Klein, M. & Mayer, G., *Arch. Physique Biol.*, 1945, **19,** supplément **82,** 6.
53. Kurzrok, L., Birnberg, C. H. & Livingston, S., *Journ. Clin. Endoc.*, 1942, **2,** 471.
54. Kurzrok, R. & O'Connell, C. P., *Endoc.*, 1938, **23,** 476.
55. Lacassagne, A. & Chamorro, A., *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1939, **131,** 1077.
56. Lass, P. M., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1942, **43,** 86.

57. Leblond, C. P., *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **124,** 1062.
58. Lehmann, G., *Munch. Med. Wochenschr.*, 1938, **85,** 1781.
59. Lyons, W. R., *Cold Spring Harbor Symposia on quant. Biol.*, 1937, **5,** 198.
60. Macpherson, A. I. S. & Robertson, E. M., *Lancet*, 1939, **2,** 1362.
61. Mayer, G., Extraits des *C. R. de l'Assoc. des Anat.*, Bordeaux, 30-31 mars et 1er avril 1953.
62. Mayer, G. & Canivenc, R., *In* Mécanismes physiologiques de la sécrétion lactée. Colloque Internat. du C. N. R. S., Paris, 1951, 125.
63. Mayer, G. & Klein, M., *Ann. de la Nutrit. et de l'Alim.*, 1949, **111,** 667-748.
64. Meek, B. E. & Murhy, W. H., *Canad. Med. Assoc. Journ.*, 1944, **50,** 241.
65. Meites, J. & Sgouris, J. T., *Endocrinology*, 1953, **53,** 17.
66. Meites, J. & Turner, C. W., *Endocrinology*, 1942, **30,** 711.
67. Miller, K. & Petersen, W. E., *Journ. Dairy Sc.*, 1941, **24,** 225.
68. Mixner, J. P. & Turner, C. W., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1941, **47,** 453.
69. Mixner, J. P. & Turner, C. W., *Miss. Agric. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1943, 378.
70. Moir, J. C., *Brit. Med. Journ.*, 1942, **1,** 681.
71. Muckle, C. W., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1940, **40,** 133.
72. Murphy, J. A., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1943, **46,** 146.
73. Nelson, W. O., *Physiol. Rev.*, 1935, **16,** 488.
74. Nelson, W. O., *Physiol. Rev.*, 1936, **16,** 488.
75. Nelson, W. O. & Smelser, G. K., *Amer. Journ. Physiol.*, 1933, **103,** 374.
76. Parkes, A. S., The internal secretion of the ovary, 1 vol., Longmans and Green, edit., London, 1930.
77. Perrault, M., *Presse Médicale*, 1950, **9,** 1010.
78. Petersen, W. E., *Physiol. Rev.*, 1944, **24,** 340.
79. Prescott, F. & Basden, *Brit. Med. Journ.*, 1944, **2,** 488.
80. Rakoff, A. E., Paschkis, K. E. & Cantarow, A., *Journ. Clin. Endocr.*, 1947, **7,** 688.
81. Raynaud, *Ann. Endocr.*, 1947, **8,** 318.
82. Reece, R. P. & Leonard, S. L., *Endocrinology*, 1941, **2,** 297.
83. Reece, R. P. & Mixner, J. P., *Proc. Soc. Exp. Biol., N.-Y.*, 1939, **40,** 66.
84. Riddle, O., Bates, R. W. & Dykshorn, S. W., *Amer. Journ. Phys.*, 1933, **105,** 191.
85. Romani, J. & Recht, P., *Ann. Endocr.*, 1948, **9,** 247.
86. Rutherford, R. N., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1942, **44,** 595.

87. Samuels, L. T., Reinecke, R. M. & Petersen, W. E., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1941, **46,** 379.
88. Selye, H., *Amer. Journ. Physiol.*, 1934, **107,** 535.
89. Selye, H., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1940, **43,** 343; *Anat. Rec.*, 1940, **78,** 253.
90. Selye, H., Collip, J. B. & Thomson, D. L., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1933, **30,** 589.
91. Selye, H., Collip, J. B. & Thomson, D. L., *Endocrinology*, 1935, **19,** 151.
92. Selye, H. & Keown, M. C., *Anat. Rec.*, 1934, **60,** 323.
93. Siegler, S. L. & Silverstein, L. M., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1940, **42,** 428.
94. Soulairac, A. & Desclaux, P., *Ann. d'Endocr.*, 1950, **4,** 412.
95. Speert, H., *Science, N.-Y.*, 1940, **92,** 461.
96. Stewart, H. L. & Pratt, S. P., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1941, **41,** 555.
97. Stricker, P., *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102,** 1076.
98. Turner, C. W., *Res. Bull. Mo. Agric. Exper. Sta.*, 1935, 346.
99. Turner, C. W. & Meites, J., *Endocrinology*, 1941, **29,** 165.
100. Turner, C. W. & Schulze, A. B., *Miss. Agric. Exper. Sta. Res. Bull.*, 1931, 157.
101. Vandevelde, P., *Ann. Endocr.*, 1948, **9,** 357.
102. Van den Driesche, *Ann. Endocr.*, 1948, **9,** 278.
103. Walsh, J. W. & Stromme, W. B., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1944, **47,** 665.
104. Weichert, O. K., *Endocrinology*, 1942, **31,** 349.
105. Wenner, R. & Joel, K., *Lancet*, 1939, **2,** 688.
106. Williams, W. L., *Amer. Journ. Anat.*, 1942, **71,** 1.

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.

87. Samuels, L. T., Reinecke, R. M. & Petersen, W. E., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1941, **46,** 379.
88. Selye, H., *Amer. Journ. Physiol.*, 1934, **107,** 535.
89. Selye, H., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1940, **43,** 343; *Anat. Rec.*, 1940, **78,** 253.
90. Selye, H., Collip, J. B. & Thomson, D. L., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1933, **30,** 589.
91. Selye, H., Collip, J. B. & Thomson, D. L., *Endocrinology*, 1935, **19,** 151.
92. Selye, H. & Keown, M. C., *Anat. Rec.*, 1934, **60,** 323.
93. Siegler, S. L. & Silverstein, L. M., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1940, **42,** 428.
94. Soulairac, A. & Desclaux, P., *Ann. d'Endocr.*, 1950, **4,** 412.
95. Speert, H., *Science, N.-Y.*, 1940, **92,** 461.
96. Stewart, H. L. & Pratt, S. P., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1941, **41,** 555.
97. Stricker, P., *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102,** 1076.
98. Turner, C. W., *Res. Bull. Mo. Agric. Exper. Sta.*, 1935, 346.
99. Turner, C. W. & Meites, J., *Endocrinology*, 1941, **29,** 165.
100. Turner, C. W. & Schulze, A. B., *Miss. Agric. Exper. Sta. Res. Bull.*, 1931, 157.
101. Vandevelde, P., *Ann. Endocr.*, 1948, **9,** 357.
102. Van den Driesche, *Ann. Endocr.*, 1948, **9,** 278.
103. Walsh, J. W. & Stromme, W. B., *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1944, **47,** 665.
104. Weichert, O. K., *Endocrinology*, 1942, **31,** 349.
105. Wenner, R. & Joel, K., *Lancet*, 1939, **2,** 688.
106. Williams, W. L., *Amer. Journ. Anat.*, 1942, **71,** 1.

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.